

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

EL SPOT SIGN Y SPOT SIGN SCORE EN EL HEMATOMA CEREBRAL ESPÓNTANEO

APLICACIONES CLÍNICAS EN LA URGENCIA DE NEURORADIOLOGÍA

Iván Aguirregoicoa Olabarrieta

Directores:

Dr. Ignacio García Alonso Montoya.

Dr. Gerard Piñol Ripoll.

Agradecimientos

A mis padres por su apoyo y el ánimo que me han dado durante este tiempo.

Al Doctor Ignacio García Alonso Montoya por estimularme para realizar la tesis

Al Doctor Gerard Piñol Ripoll por su ayuda y ánimo en la realización de la tesis.

A la Sección de Neuroradiología del Hospital Cruces (Barakaldo - Bizkaia) y en especial a la Doctora Olivia Rodríguez San Vicente por la excelente formación que recibí durante mi periodo de residencia en neuroradiología y por su gran liderazgo.

A mi tutor durante la residencia Doctor José María Peña Sarnago por la formación y la motivación que de él recibí durante mi residencia.

A todos los residentes de radiología del Hospital de Cruces (Barakaldo) por su trabajo, esfuerzo, apoyo y por los duros momentos compartidos en las guardias.

Índice

1. Introducción.....	7
1.1 Enfermedades cerebrovasculares en España: importancia sociosanitaria e impacto económico.....	8
1.2 Epidemiología de los hematomas intraparenquimatosos.....	12
1.3 Fisiopatología del crecimiento precoz del hematoma intraparenquimatoso espontáneo.....	12
1.4 Predecir el crecimiento del hematoma intraparenquimatoso y el pronóstico en los hematomas cerebrales intraparenquimatosos espontáneos usando el spot sign en la Angio-CT: El estudio PREDICT.....	14
1.4.1 Las causas del deterioro neurológico precoz.....	14
1.4.2 El spot sign: definición y utilidad diagnóstica.....	14
1.4.3 El spot sign score y su relación con el riesgo de sangrado.....	16
1.4.4 El estudio PREDICT.....	17
1.4.5 Nuevas técnicas en la detección del spot sign.....	18
1.5 El manejo terapéutico en el hematoma cerebral espontáneo.....	19
1.5.1 Manejo antihipertensivo: INTERACT y ATACH.....	19
1.5.2 Manejo terapéutico de la hemostasia.....	21
1.5.3 Manejo quirúrgico de los hematomas intraparenquimatosos.....	23
2. Hipótesis y objetivos.....	25
3. Material y métodos.....	27
3.1 Diseño.....	28
3.2 Ámbito.....	28
3.3 Periodo de estudio.....	28
3.4 Selección de pacientes: criterios de inclusión y exclusión de la muestra...	28
3.5 Adquisición de imágenes y protocolo de estudio.....	29
3.6 Definición del spot sign.....	30
3.7 Análisis de la imagen.....	31
3.8 Datos clínicos y radiológicos. Tratamiento de la confidencialidad.....	32

3.8.1 Datos clínicos (definición de los mismos) y confidencialidad.....	32
3.8.2 Datos radiológicos.....	33
3.9 Definición de las variables de interés a estudio.....	34
3.10 Análisis estadístico.....	34
3.11 Valoración del spot sign y spot score como herramienta diagnóstica.....	35
3.12 Manejo terapéutico de los pacientes con cifras de presión arterial elevadas y pacientes anticoagulados a lo largo del estudio.....	35
4. Resultados.....	37
4.1 Población de estudio.....	38
4.1.1. Características clínicas de la muestra.....	38
4.1.2. Características de los hematomas intraparenquimatosos.....	42
4.2 Incidencia de “Spot Sign” y de sus características.....	44
4.3 Factores asociados a incidencia aumentada de Spot sign.....	47
4.4 El spot sign y el spot sign score como predictores de mal pronóstico.....	52
4.4.1. El Spot sign como prueba diagnóstica para la predicción de crecimiento del hematoma, nuevas complicaciones en el TC control y mortalidad intrahospitalaria.....	57
4.4.1.1 Detección de hematomas intraparenquimatosos con riesgo de crecimiento.....	58
4.4.1.2. Detección de hematomas intraparenquimatosos con riesgo de desarrollar nuevas complicaciones.....	59
4.4.1.3. Detección de casos con elevada probabilidad de exitus intrahospitalario.....	60
4.4.2. El papel del Spot sign score elevado para determinar la evolución del hematoma durante las primeras 24 horas, desarrollo de nuevas complicaciones intracraneales y mortalidad intrahospitalaria.....	60
4.4.3. El Spot sign como predictor de crecimiento del hematoma y nuevas complicaciones en pacientes con hematomas cerebrales espontáneos secundarios a malformaciones vasculares.....	61

4.5 Implicaciones de la anticoagulación y de la antiagregación plaquetaria en la presencia del spot sign, número de spot sign, densidad del spot sign y el tamaño del spot sign.....	62
4.6 Factores de riesgo en el estudio que tienen implicación en el crecimiento, aparición de nuevas complicaciones a las 24 horas en la TC cráneo de control y en la mortalidad intrahospitalaria.....	65
4.7 El tratamiento hemostático con prothromplex – factores de coagulación y antihipertensivos IV de forma agresiva según criterios del estudio INTERACT en pacientes con spot sign.....	69
4.8 Determinación de otros marcadores o predictores de mal pronóstico en el estudio.....	72
5. Discusión.....	76
5.1 Demografía y factores de riesgo.....	77
5.2 Características de los hematomas intraparenquimatosos.....	78
5.3 EL spot sign como marcador de evolución del paciente.....	79
5.4 Valoración del spot sign como marcador pronóstico.....	81
5.5 Valoración del spot sign como prueba diagnóstica en la detección de un posible crecimiento del hematoma intraparenquimatoso espontáneo.....	83
5.6 Valoración del spot score como marcador de crecimiento del hematoma intraparenquimatoso espontáneo.....	84
5.7 Influencia de la anticoagulación y de la antiagregación plaquetaria en el spot sign y spot sign score.....	86
5.8 Factores de riesgo con implicación el crecimiento del hematoma, aparición de nuevas complicaciones intracraneales y de mortalidad intrahospitalaria...	87
5.9 Valoración de las estrategias terapéuticas que fueron adoptadas.....	89
5.10 Las malformaciones vasculares y el spot sign.....	91
5.11 Limitaciones del estudio.....	92
6. Conclusiones.....	94
7. Anexo de casos clínicos.....	96
8. Bibliografía.....	109

Introducción

1.1 Enfermedades cerebrovasculares en España: importancia sociosanitaria e impacto económico.

En España los estudios epidemiológicos del ictus son escasos. El ictus es una entidad heterogénea tanto en las formas de presentación clínica como en la etiopatogenia, y ello dificulta la obtención de datos epidemiológicos fiables. En el análisis de los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades cerebrovasculares representan la tercera causa de muerte en el mundo occidental, la primera causa de discapacidad física en las personas adultas y la segunda de demencia. Según los datos publicados por la OMS sobre la mortalidad global producida por las enfermedades cardiovasculares en el año 2002, el 32% (5,5 millones de muertes) se debieron a ictus.

En España no disponemos de estudios epidemiológicos ideales sobre el ictus. La mayoría de la información disponible se basa en registros hospitalarios, en encuestas puerta a puerta en población total por muestreo o mediante el registro de defunciones.

Existen varios estudios de incidencia de ictus. Cuando se comparan grupos de población, se ve que la incidencia aumenta progresivamente con la edad, y que es algo más alta en los varones que en las mujeres. En España se han publicado cuatro estudios de incidencia en diferentes poblaciones y grupos de edad. El primero de ellos, publicado en 1993, analizó la incidencia de ictus en adultos jóvenes en la Comunidad de Cantabria, obteniendo una tasa cruda de incidencia anual de 13,9 por 100.000 en el grupo de edad de 11 a 50 años, y de 12 por 100.000 en el grupo de edad de 16 a 45 años. En dos trabajos posteriores, realizados en poblaciones de Girona y de Asturias, se encontraron tasas crudas de incidencia anual de 174 por 100.000 y 132 por 100.000, respectivamente, para todas las edades. El último estudio publicado realiza una aproximación a la incidencia poblacional de las ECV en el año 2002 en Cataluña, combinando los datos del Registro de Mortalidad y el Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de 65 de los 84 hospitales generales catalanes durante el año 2002 (el 90,7% de las camas de hospitalización aguda), de los pacientes de más de 24 años. Las tasas de incidencia acumulada de ECV fueron 218 (IC del 95%, 214-221) en varones y 127 (IC del 95%, 125-128) en mujeres ^{1,2,3,4}.

Con respecto a la prevalencia, los datos en nuestro país la sitúan en torno al 2% en mayores de 20 años en el área de Alcoi y con cifras más altas cuando se restringe la población estudiada a los subgrupos de mayor edad: 4% en Girona, 8% en Madrid, y 7% en Ávila para mayores de 65 años. En 2006 se publicó un metanálisis⁵ que recogía siete estudios de prevalencia de ictus en

mayores de 70 años que se habían llevado a cabo entre 1991 y 2002 en siete poblaciones distintas del centro y noreste de España. En conjunto, dichos estudios evaluaron un total de 10.647 personas y detectaron 715 casos. Las tasas de prevalencia ajustadas por edad fueron 7,3% para los varones, 5,6% para las mujeres, y 6,4% para ambos sexos. La prevalencia era significativamente más baja en las mujeres, con una Odds Ratio (OR) de 0,79 (IC 95%: 0,68-0,93). Con la edad se producía un aumento de la prevalencia, particularmente entre las mujeres. En las edades más avanzadas, la proporción de afectados era más alta en el sexo femenino⁵.

Por otra parte, había diferencias geográficas importantes. La prevalencia era mayor en zonas urbanas (8,7%) y menor (3,8%) en la población rural. Al comparar estos datos con los de otros estudios europeos, se vio que las tasas de prevalencia de ictus en España ocupaban un lugar intermedio y que seguían las mismas tendencias en cuanto a distribución por sexo y edad. Las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, y debido a las previsiones de población, en las que España sería en el año 2050 una de las poblaciones más envejecidas del mundo, se prevé un incremento de la incidencia y prevalencia de este tipo de enfermedad en los próximos años. Las mujeres presentan su primer ictus con una edad mayor que la de los hombres ($74,6 \pm 11,4$ años Vs $68,8 \pm 11,9$). Según los datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, se ha producido un incremento constante de pacientes ingresados con el diagnóstico principal al alta de enfermedad cerebrovascular^{6,7,8}. Esta tendencia se sigue manteniendo. Así en el año 2003 se alcanzó la cifra de 114.498 casos, con una tasa de 268 por cada 100.000 habitantes, y en el año 2006, según esta misma encuesta, el ictus supuso 114.807 altas hospitalarias y 1.288.010 estancias hospitalarias, siendo este último dato superior a la cardiopatía isquémica⁸.

Respecto a la mortalidad, el ictus representa actualmente en España la segunda causa de muerte, después de la cardiopatía isquémica. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) las enfermedades cerebrovasculares agudas o ictus fueron, en el año 2006, la segunda causa de muerte en la población española (32.887 casos en ambos sexos) y la primera causa de muerte en la mujer (19.038 casos). De forma paralela al aumento de la morbilidad de las enfermedades cerebrovasculares, existe una tendencia decreciente en las cifras de mortalidad⁸.

El ictus es la causa más importante de invalidez o discapacidad a largo plazo en el adulto y la segunda causa de demencia. A los 6 meses del ictus, el 26,1% de los pacientes han fallecido, el 41,5% están independientes y el 32,4% son dependientes, estimándose de forma global que entre los supervivientes del ictus el 44% quedan con una dependencia funcional⁹.

Según datos de la Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud (INE 1999), 811.746 mayores de 65 años presentan una dependencia causada por ECV, de un total de 1.113.626 personas con dependencia, lo que supone un 73%. De ellos, un tercio tiene dependencia moderada, el 50% dependencia grave, y el 16% dependencia muy grave.

Los principales déficit, discapacidades y complicaciones observables después de un ictus son: déficits motores y/o sensitivos, inestabilidad, trastorno del habla/lenguaje, trastornos visuales, déficit cognitivos, alteraciones emocionales, fatiga física y psíquica, crisis epilépticas y dolor. El ictus recurrente es el principal responsable de discapacidad y muerte después de un ictus. Así, la mortalidad pasa de un 20,1% a un 34,7% (incremento de un 73%) y la dependencia funcional de un 36,7% a un 51% (aumento del 39%), dependiendo de si se trata de un primer ictus o de un ictus recurrente. Por ello, la prevención de la recurrencia del ictus es fundamental para evitar la discapacidad⁹. Las mujeres discapacitadas son cuidadas por sus hijas en un 37%, por otros parientes el 19,7%, por el marido el 15% y por un hijo un 6,3%. Los varones discapacitados, según el mismo informe, son cuidados por sus esposas en el 44,6% de los casos, por la hija en el 21,3% y por otros familiares en el 12%⁹.

La carga global de enfermedad considera las consecuencias mortales y no mortales (discapacidad) provocadas por las enfermedades y lesiones. En este sentido el ictus ocupa el segundo lugar en cuanto a la carga de enfermedad en Europa (responsable del 6,8% de la pérdida de Años de Vida Ajustados por Discapacidad-AVAD), mientras que la enfermedad de Alzheimer y otras demencias ocupan el quinto lugar (3,0%) y los accidentes de tráfico el séptimo (2,5%)¹⁰. Los resultados del estudio «Global Burden of Disease 2002» de la OMS (en castellano, Carga Global de Enfermedad), indican que en la región europea de muy baja mortalidad (Euro-A), a la que pertenece España, de cada 100 AVAD perdidos por ictus, un 62,1% lo son por mortalidad (Años de Vida Perdidos-AVP) y un 37,9% lo son por mala salud (Años Vividos con Discapacidad-AVD). Del mismo modo, para todas las causas de enfermedad o lesión, el ictus supone un 6,9% de AVP (sobre el total) y un 2,4% de años vividos con discapacidad. Por otro lado, en España para el año 2000 las enfermedades cardiovasculares supusieron una gran carga de enfermedad, representando una pérdida total de 211.803 AVAD. Por subcategorías de enfermedad, destaca el peso de los AVAD perdidos por ictus (4,4% sobre el total), en cuarto lugar por debajo de la depresión unipolar (8,5% AVAD), las demencias (6,5% AVAD) y la cardiopatía isquémica (4,9% AVAD). De cada 100 AVAD perdidos por ictus, un 69,7% lo fueron por mortalidad (AVP) y un 30,3% por mala salud (años vividos con discapacidad). En las mujeres, el peso del ictus como causa de pérdida de AVAD es mayor (4,8% sobre el total),

ocupando el tercer lugar después de la depresión (12,1%) y las demencias (9,4%). En hombres, el peso en AVAD es algo inferior (4,0%), por detrás de enfermedades como la cardiopatía isquémica (6,1%), el abuso de alcohol (6,1%), la depresión (5,5%), los tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón (5,2%) y otras⁴.

En términos de carga desde una perspectiva socioeconómica, entendiéndose como tal el coste de la enfermedad, se estima que el ictus consume entre el 3% y el 4% del gasto sanitario en los países de rentas elevadas, distribuyéndose el 76% de los costes sanitarios directos en el primer año concentrado mayoritariamente en costes hospitalarios. En la revisión de Ekman et al., que analiza los estudios europeos publicados entre 1994 y 2003, se estima el coste del ictus el primer año tras el evento entre 20.000 y 30.000 euros¹¹, con la excepción del trabajo español de Carod-Artal et al. con una estimación de 5.338 euros¹². En estudios de costes del ictus, la inclusión de los costes indirectos, entendidos como tales aquellos asociados con la pérdida de producción de bienes y servicios que ocasiona una enfermedad, es un fenómeno relativamente reciente, en comparación con otras enfermedades neurodegenerativas, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. La importancia de los costes directos no sanitarios (asistencia social y/o familiar) y de los costes indirectos (p. ej. debidos a la incapacidad o pérdida laboral) hace que, sobre todo en los últimos años, se haya visto incrementado el número de estudios desarrollados desde la perspectiva de la sociedad. Existen varios trabajos que estiman el coste del ictus en España. Se puede observar cómo, dentro de un rango, los datos son coincidentes en cuanto a los costes del ictus dentro del primer año. De igual modo, la partida referida a los costes hospitalarios es la de mayor peso en relación a los costes directos sanitarios. En los años siguientes al evento, los costes directos sanitarios son menores, debido a los menores costes hospitalarios, ganando peso el resto de partidas, especialmente las referidas a la rehabilitación, la medicación, y las consultas externas.

El trabajo realizado por Oliva et al. sobre los cuidados informales prestados a personas con dependencia a partir de la información contenida en la Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud (EDDES), del INE, identifica que casi 130.000 personas que han sufrido un ictus tienen una persona a su cuidado. Centrándose exclusivamente en aquellas personas cuidadas por otra persona que no recibe prestación monetaria alguna por sus servicios, se identifica a casi 115.000 cuidadores principales «informales»¹³.

Por lo que respecta a la distribución de las horas de cuidado, resulta interesante comprobar la fuerte carga asistencial que soporta el cuidador. En el caso del ictus, un 46% de los cuidadores prestan más de 60 horas semanales

de cuidados, a los que podemos sumar otro 10% que presta entre 41 y 60 horas de cuidados semanales. Pese a emplear estimaciones conservadoras sobre la valoración monetaria del tiempo de los cuidadores, la conversión del tiempo de cuidado a cifras monetarias hace que el coste estimado de los cuidados informales oscile entre los 801,7 y 1.243,9 millones de euros (caso base). Modificando el escenario base, en función de las horas imputables a comorbilidades, los autores estiman una cota superior que oscila entre los 1.125,3 y los 1.746,0 millones de euros¹³.

La carga provocada por las enfermedades cerebrovasculares está aumentando rápidamente debido al envejecimiento de la población en Europa. Reducir la carga que representa el ictus en el individuo, la familia y la sociedad, supone un reto para los profesionales sanitarios, los sistemas de salud y la comunidad científica en general. Aunque la prevención primaria es crucial, y seguirá siendo la piedra angular de los esfuerzos para reducir la discapacidad global por ictus, existe demostración acumulada de que la mejora sistemática del manejo del ictus, incluida la rehabilitación, puede también reducir la mortalidad y la discapacidad por esta causa.

1.2 Epidemiología de los hematomas intraparenquimatosos.

Dentro de los ictus hemorrágicos se diferencian los hematomas cerebrales y la hemorragia subaracnoidea. Las hemorragias intraparenquimatosas representan aproximadamente el 15% de todos los accidentes cerebrovasculares y presentan múltiples etiologías. Las hemorragias hipertensivas son la causa más frecuente y representan el 40-60% de todas las hemorragias predominantemente intracraneales. Otras causas son la angiopatía amiloide en ancianos, malformaciones vasculares, vasculitis, drogas y la diátesis hemorrágica. Entre los factores de riesgo del ictus hemorrágico destacan la edad avanzada, la hipertensión arterial, el tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, accidentes isquémicos previos, alteración del colesterol y fármacos anticoagulantes¹. Las hemorragias intraparenquimatosas espontáneas secundarias a la hipertensión arterial más frecuentemente se localizan en los ganglios de la base y aquellas hemorragias debidas a la angiopatía amiloide son más frecuentemente de localización lobar.

1.3 Fisiopatología del crecimiento precoz del hematoma intraparenquimatoso espontáneo

La patogenia que explica el crecimiento precoz del hematoma es poco conocida dada la ausencia de modelos animales que nos permita comprender

dicho fenómeno. La hipótesis mas razonable es que el crecimiento del hematoma resulta del sangrado persistente o del resangrado de una ruptura focal de una arteria – arteriola. No obstante, aunque dicho fenómeno pudiera ser cierto también puede ser explicado de un sangrado secundario del tejido perilesional. Los estudios anatomopatológicos en pacientes fallecidos han demostrado múltiples áreas hemorrágicas microscópicas y macroscópicas perilesionales se cree que debidas a la rotura de arteriolas y vénulas. Existen estudios simultáneos con TC y SPECT que han demostrado que el crecimiento del hematoma es consecuencia de múltiples focos hemorrágicos perilesionales que confluyen con la hemorragia primaria o inicial y que dichos focos hemorrágicos secundarios son consecuencia directa del hematoma inicial que por su efecto masa da lugar a un bajo flujo sanguíneo periférico dañándose los vasos perilesionales dando como resultado un sangrado multifocal periférico al hematoma inicial. También estudios angiográficos han demostrado el sangrado simultáneo de múltiples arterias lenticuloestriadas inmediatamente después del hematoma intraparenquimatoso inicial.

En conjunto todos los datos clínicos sugieren que el crecimiento del hematoma puede resultar de un sangrado dentro de un área de penumbra de tejido cerebral dañado que rodea al hematoma cerebral, lo que lo corroboraría estudios anatomopatológicos y experimentales que demuestran la presencia de un área de isquemia en anillo inmediatamente adyacente al hematoma en el estadio hiperagudo de un hematoma intraparenquimatoso espontáneo. El sangrado de arteriolas y vénulas puede resultar del incremento de la presión hidrostática intravascular.

En el caso de las malformaciones vasculares (aneurismas y malformaciones arteriovenosas) el sangrado ocurre como consecuencia de la ruptura de las mismas secundario a un aumento de presión en el interior de dicha malformación y/o daño al tejido que compone el vaso sanguíneo de la malformación. Si bien una malformación puede romperse a cualquier edad, es cierto que el sangrado de los mismos se da con más frecuencia entre los 15 – 20 años, otros factores de riesgo para la ruptura del mismo son la gestación, el tamaño y morfología de la malformación, y la presencia de sintomatología (cefalea)

1.4 Predecir el crecimiento del hematoma intraparenquimatoso y el pronóstico en los hematomas cerebrales intraparenquimatosos espontáneos usando el spot sign en la Angio-CT: El estudio PREDICT.

1.4.1 Las causas del deterioro neurológico precoz.

En un principio se pensaba que el deterioro neurológico posterior a una hemorragia intraparenquimatosas espontánea era secundario al efecto masa del propio hematoma y posterior edema perilesional. Desde la década de los 80 se empezó a observar que determinados hematomas intraparenquimatosos espontáneos en pacientes sin coagulopatías presentaban crecimiento temprano agravándose el deterioro neurológico del paciente, así como su pronóstico. Estudios retrospectivos y prospectivos indicaban que entre el 18-38% de los hematomas cerebrales crecían, demostrándose dicho crecimiento en un TC craneal a las 3 horas correlacionándose con un deterioro neurológico temprano. En un estudio prospectivo de este hecho, Brott et al¹⁴. realizó de forma sistemática un TC craneal de control a las 3 horas del primero comparando el volumen del hematoma entre el TC craneal de control y el basal observando que en el 26% de los casos el volumen del hematoma se incrementaba en más de un 33% de su volumen inicial en la primera hora y en un 12% de los casos se observaba crecimiento del hematoma transcurridas entre una y veinte horas. Además se pensaba que se estaba infraestimando debido a que muchos pacientes fallecieron antes de llegar al control. Muchos estudios retrospectivos han confirmado que el crecimiento del hematoma es común dentro de las primeras 6 horas y menos frecuentes después. Estos estudios también han correlacionado el crecimiento del hematoma con el deterioro neurológico temprano y el incremento de la mortalidad. Se realizó un estudio con evacuación quirúrgica precoz de los hematomas en un intento de evitar el deterioro neurológico de los pacientes observándose que un 27% de los pacientes resangró (3 de 11 pacientes) teniéndose que paralizar el estudio.

1.4.2 El spot sign: definición y utilidad diagnóstica.

El spot sign se define como la extravasación activa de contraste en el interior de un hematoma intraparenquimatoso espontáneo y que se visualiza en la angio-CT y/o en la TC cráneo postcontraste tras la administración de contraste IV. Hablar de extravasación activa de contraste es lo mismo que hablar de sangrado activo en el interior del hematoma intraparenquimatoso. Por tanto, los términos spot sign, sangrado activo y extravasación activa de

contraste son equivalentes, indicando todos ellos una hemorragia activa en el interior del propio hematoma, con el consiguiente riesgo de crecimiento del hematoma y secundariamente la aparición de complicaciones intracraneales (invasión ventricular con hidrocefalia o herniación, preferentemente).

La angio-TC ha demostrado que el sangrado activo en el hematoma intraparenquimatoso o "Spot Sign" puede estar presente durante varias horas. En el estudio de Wada et al.¹⁵, en el que se incluían 39 pacientes: el 33% presentó spot sign y un 28% de los pacientes presentó crecimiento de su hematoma intraparenquimatoso. De entre los pacientes en los que su hematoma aumentó de tamaño, el 77% presentaba spot sign; y de entre los pacientes en los que su hematoma permaneció estable en cuanto a tamaño solo el 4% demostró spot sign ($P<0,0001$). En los pacientes con spot sign el crecimiento del hematoma fue mayor ($p=0,008$), la media de estancia hospitalaria fue mayor ($p=0,04$) y menos pacientes presentaron una buena evolución (considerando buena evolución como un mRS <2), este último no alcanzó la significación estadística ($p=0,16$). Se calculó para el spot sign una sensibilidad del 91%, especificidad del 89%, valor predictivo positivo 77%, y un valor predictivo negativo del 96%. El estudio concluyó por tanto que el spot sign está asociado con el crecimiento del hematoma intraparenquimatoso y por tanto con un peor pronóstico.

Numerosos estudios unicéntricos, uno de ellos llevados a cabo por Delgado Almandoz et al.¹⁶, han corroborado que la presencia de extravasación activa de contraste en la angio-TC del polígono de Willis indican una mayor probabilidad de expansión precoz del hematoma durante las primeras 12-20 horas, con una mayor tasa de complicaciones asociadas y por tanto con un peor pronóstico.

No obstante, también llamó la atención de un subgrupo de hematomas intraparenquimatosos espontáneos que pese a ser spot sign negativos en la angio-CT experimentaban crecimiento de sus volúmenes. En este subgrupo de pacientes se les realizó una TC cráneo estándar a los 4 minutos de haber introducido contraste IV para la realización de la angio-CT, identificándose spot sign en esta fase más tardía y con una angio-CT negativa para spot sign. En el estudio llevado a cabo por Ashraf Ederies et al.¹⁷, se demuestra la presencia de spot sign tardío en el 18% de los pacientes (11 de 61 pacientes) con ausencia del mismo en la angio-CT, se compararon dos grupos (ambos sin spot sign en la angio-CT) el primero con spot sign tardío frente al grupo sin spot sign tardío, el grupo con spot sign tardío demostraron un crecimiento en el volumen de su hematoma ($p=0,02$). La media de incremento de volumen y porcentaje fue de 6,7 ml y 26% respectivamente. La inclusión del spot sign "tardío" incrementa la sensibilidad de un 78% (IC 95% 52-94) a un 94% (IC 95% 72-100) y el valor

predictivo negativo de un 90% (IC 95% 76-97%) a un 97% (IC 95% 85-100). Por tanto, es necesario incluir una TC cráneo posterior a la realización de la angio-ct a los 3 minutos de haber administrado contraste IV para la detección de spot sign no presente en la angio-CT y que también se asocia a un crecimiento del hematoma, lo que se traduce en un incremento de la sensibilidad y en el valor predictivo negativo.

1.4.3 El spot sign score y su relación con el riesgo de sangrado

En la investigación llevada a cabo por Delgado Almandoz et al.¹⁶ estratifican el riesgo de crecimiento precoz del hematoma en base a una escala denominada spot sign score que valora: la densidad máxima en unidades Hounsfield (UH) del foco de extravasación activa de contraste (0 ptos -> menor a 180 UH, 1 pto-> igual o mayor a 180 UH), el tamaño máximo del spot sign (0 ptos -> menor 5 mm, 1 pto-> igual o mayor a 5 mm) y el número de spot sign (1 pto-> 1 o 2, 2 ptos-> 3 o más), de tal forma que se puede obtener una puntuación que oscila en un intervalo de 0 (ausencia de spot sign) a una puntuación máxima de 4 (alto riesgo). Las puntuaciones altas de 3 o 4 indicarían un mayor riesgo de crecimiento con mayores volúmenes y una puntuación baja de 0, 1 o 2 menor riesgo de crecimiento y en el caso de darse crecimiento el volumen de expansión del hematoma sería menor.

En el mismo trabajo mencionado anteriormente se analizaron 573 casos, identificándose spot sign en 133 casos (23,2%), 11 de los cuales fueron spot sign tardíos (8,3%). La presencia de spot sign incrementa el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (55,6%, OR 4, IC 95% 2,6 a 5,9; valor $p < 0,0001$) y se acompaña de peor pronóstico funcional entre los supervivientes a los 3 meses (50,8%, OR 2,5, IC 95% 1,4 a 4,3; valor $p < 0,0014$). El spot sign score en un análisis multivariante fue un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria (OR 1,5, IC 95% 1,2 a 1,9; valor $p < 0,0002$) y de peor pronóstico entre los supervivientes a los 3 meses de seguimiento (OR 1,6, IC 95% 1,1 a 2,1; valor $p < 0,0065$). Se demostró que el spot sign score es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria y peor pronóstico funcional entre los supervivientes de un hematoma intraparenquimatoso espontáneo.

El spot sign score también se analizó en el estudio prospectivo multicéntrico de hematoma intraparenquimatoso espontáneo (PREDICT)¹⁸, con el objetivo de someterlo a una validación externa. En el estudio PREDICT se demostró que el spot sign score y el número de spot sign son predictores independientes de la expansión absoluta y relativa del hematoma intraparenquimatoso espontáneo ($p < 0,05$). El riesgo incrementado de

crecimiento de hematoma entre los pacientes spot positivo no fue identificado para el spot sign score (valor $p=0,72$); no obstante, si fue demostrado para el número de spot sign (valor $p=0,05$). El número de spot sign y el spot sign score demostraron un área similar bajo la curva (0,69 versus 0,68 respectivamente; valor $p=0,306$) para crecimiento de hematoma. Por tanto, el estudio PREDICT demuestra que el número de spot signs por si solo ofrece una predicción similar que el spot sign score y mejoró la estratificación del riesgo de expansión del hematoma en comparación con el spot sign score.

1.4.4 El estudio PREDICT¹⁸: Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign: a prospective observational study.

El estudio PREDICT es un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional y de cohortes, cuyo objetivo fue predecir el crecimiento de los hematomas intraparenquimatosos espontáneos mediante la realización de una angio-TC administrando un bolo de contraste yodado intravenoso.

Se reclutaron a 268 pacientes, entre los criterios de inclusión figuraban una edad mínima de 18 años, un volumen de hematoma menor a 100 ml y presentar una clínica neurológica de menos de 6 horas de evolución; como criterios de exclusión figuraba una insuficiencia renal severa (Filtrado glomerular inferior 40% que impida empleo de contraste iv por riesgo de nefropatía por contraste), paciente dependiente (mRS superior a 3), causas secundarias de hematoma intraparenquimatoso, enfermedad terminal. El protocolo de estudio consistió en un TC cráneo sin contraste en el ingreso en urgencias (para diagnosticar el hematoma intraparenquimatoso), seguido de la realización de una angio-CT de polígono de Willis para identificación del spot sign, por último horas después una TC cráneo sin contraste de control para evaluar la existencia o ausencia del crecimiento del hematoma. La variable de interés primaria fue el crecimiento del hematoma definido como un crecimiento absoluto superior a 6 ml o un crecimiento relativo superior a 33%.

El estudio comprobó que los pacientes spot sign positivo experimentaron un crecimiento de sus hematomas intraparenquimatosos una media de 8,6 ml (-9,3 a 121,7 ml) y para pacientes spot sign negativo una media de 0,4 ml (-11,7 a 98,3 ml) ($p<0,001$), por tanto hubo más crecimiento en términos de volumen en pacientes spot sign positivos. El valor predictivo positivo fue del 61% (IC 95% 47-73); el valor predictivo negativo fue del 78% (IC 95% 71-84); la sensibilidad fue 51% (IC 95% 39-63), y la especificidad fue 85% (IC 95% 78-90). La baja sensibilidad obtenida probablemente sea secundaria al hecho de que no se realizara un TC cráneo post contraste tras haber realizado la angio-

TC, puesto que existen spot sign que solo se detectan en una fase tardía postcontraste y también se asocian a un crecimiento del hematoma. La media modificada de la escala Rankin (mRS) fue de 5 en pacientes spot sign positivos en la angio-CT y de 3 en pacientes spot sign negativos en la angio-CT ($p<0,001$). La mortalidad a los 3 meses fue del 43,4% en pacientes spot sign positivos versus el 19,6% en pacientes spot sign negativos ($p=0,002$).

Como conclusión, el estudio PREDICT confirma los hallazgos de estudios realizados en un único centro mostrando al spot sign en la angio-CT como predictor de crecimiento de los hematomas intraparenquimatosos espontáneos.

1.4.5 Nuevas técnicas en la detección del spot sign.

Hasta la fecha la caracterización del spot sign se ha realizado mediante una angio-CT estándar (estática). Recientemente se ha publicado un estudio en el que basan la detección del spot sign en una adquisición dinámica de la angio-CT. En el estudio publicado por Santanu Chakraborty et al¹⁹, se analizaron de forma consecutiva 31 pacientes mediante la realización de una angio-CT dinámica con adquisición consecutiva de imágenes durante 60 segundos, al tratarse de una prueba dinámica se evitan las restricciones temporales de la adquisición estática de una angio-CT convencional. El realce y lavado temporal del contraste intravascular durante la duración de la exploración ofrece la oportunidad de evaluar la formación del spot sign a lo largo de todo el protocolo de adquisición de imágenes (típicamente 60 segundos), y caracterizar su evolución temporal de una manera cuantitativa. En los pacientes estudiados mediante la angio CT dinámica, el spot sign se pudo demostrar en el 42% de los pacientes (13 pacientes), visualizándose como una estructura tridimensional en expansión y modificando su morfología durante el período de la exploración. La media de aparición del spot sign fue de 21 segundos (con un rango de 15-35 segundos). Este método permitió el seguimiento de la evolución del spot sign hasta el final de la fase venosa (extravasación activa) con una media de duración de 39 segundos (rango 25-45 segundos). La densidad media y tiempo de máxima densidad fue de 204 UH y 30,8 segundos (rango 23-31 segundos) respectivamente. La media de tiempo para el diagnóstico de spot sign fue de 20,8 segundos usando 100 o 120 UH como densidades de definición del spot sign. El estudio concluye que el angio-CT dinámico permite una valoración tridimensional de la formación del spot sign en el hematoma intraparenquimatoso espontáneo y puede ser una herramienta diagnóstica en el futuro.

1.5 El manejo terapéutico en pacientes con hematoma cerebral espontáneo.

El manejo no quirúrgico de esta patología se basa en tres pilares: modulación de presiones arteriales altas, antagonizar el efecto de los anticoagulantes y la aplicación de fármacos hemostáticos.

1.5.1 Manejo antihipertensivo: ensayo clínico INTERACT y ATACH.

En un estudio retrospectivo de Ohwaki et al.²² se demostró que la presión arterial sistólica estaba asociada independientemente con el crecimiento del hematoma cerebral espontáneo en 76 pacientes con presiones arteriales sistólicas de al menos 150 mmHg. Otro estudio retrospectivo demostró que la presión arterial diastólica era decisiva en el crecimiento del hematoma en las primeras 24 horas, y que una reducción de la presión arterial sistólica por debajo de los 140 mmHg y de la presión arterial diastólica por debajo de los 80 mmHg era relevante para restringir el crecimiento del hematoma.

El mayor ensayo clínico al respecto, INTERACT²⁰ (INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial), comparaba los resultados obtenidos al reducir de forma intensiva la presión arterial (Objetivo PAS < 140 mmHg) con lo que ocurría tras una reducción más conservadora (Objetivo PAS < 180 mmHg) dentro de las primeras 6 horas en 404 pacientes con hematomas cerebrales espontáneos. Las variables estudiadas fueron el crecimiento del hematoma y el crecimiento del edema perilesional y para estudiarlas se realizó un TC cráneo simple en el momento del ingreso y un TC de cráneo de control a las 24 y 72 horas del ingreso. Se observó que el grupo tratado de forma conservadora (según las guías clínicas de 1999 de la American Heart Association) presentó un crecimiento de su hematoma en 2,4 cc y 0,15 cc en los TC de control a las 24 y 72 horas respectivamente; en cambio, en el grupo tratado de forma intensiva el hematoma experimentó una reducción de su volumen de 0,74 y 2,31 cc en los TC de control a las 24 y 72 horas. La diferencia observada alcanzó significación estadística ($p=0,002$). En cuanto a la variable volumen de edema perilesional, en el grupo tratado de forma conservadora creció 6,27 y 10,02 cc en los TC de control a las 24 y 72 horas respectivamente, frente al grupo tratado de manera intensiva en donde el volumen de edema perilesional creció 4,19 y 7,34; resultado éste que no alcanzó significación estadística ($p=0,1$). El resultado final observado fue una menor tendencia a la expansión del volumen del hematoma en el grupo tratado intensivamente y una ausencia de efectos significativamente apreciables sobre

el crecimiento del volumen del edema perilesional; todo ello sin objetivarse grandes diferencias en cuanto al pronóstico final.

Otro estudio prospectivo fue el ATACH²¹ (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage) en el que 60 pacientes con hematomas cerebrales espontáneos lobares y con una presión arterial sistólica superior a 170 mmHg fueron tratados con nicardipina de forma IV dentro de las primeras 6 horas con el objetivo de alcanzar las siguientes presiones arteriales sistólicas en los diferentes grupos: 1) 170-200 mmHg (n=18), 2) 140-170 mmHg (n=20) y 3) 110-140 mmHg (n=22). Se observó crecimiento del hematoma en el 33% del primer grupo, 15% del segundo grupo y 22% del tercer grupo. No obstante hubo muchos fallos terapéuticos en el grupo 3, lo que supuso una dificultad en la interpretación del efecto del tratamiento antihipertensivo sobre el crecimiento de los hematomas.

Del ensayo clínico INTERACT I surgió la segunda fase del estudio o INTERACT II^{23,24}, con el objetivo de estudiar el pronóstico a largo plazo del grupo de pacientes tratado de forma conservadora comparándolo con el de aquellos tratados de manera intensiva. La variable principal a estudio fue una combinación de la mortalidad y dependencia de acuerdo con la escala Rankin modificada a los 90 días (escala de valoración neurológica para cuantificar de forma fiable la gravedad del ictus, su progresión y desenlace). En enero del 2014 se publicó un artículo sobre los resultados preliminares obtenidos en el ensayo INTERACT II en donde no se pudo demostrar una reducción significativa de la variable éxito o incapacidad moderada - severa (puntuación en la escala Rankin modificada de 3-6) con un tratamiento antihipertensivo intensivo en las primeras horas. Sin embargo, si que se pudo apreciar la presencia de más pacientes dentro de la normalidad o cerca de la normalidad a los 90 días (escala Rankin modificada de 0-1), y además no se apreciaron diferencias en la tasa de mortalidad, ni en el número de efectos adversos graves entre ambos grupos, derivados de la diferente intensidad en la reducción de la presión arterial. Por todo ello, se concluyó que el manejo antihipertensivo intensivo no originó una mayor iatrogenia. INTERACT II ha demostrado que una estrategia temprana e intensiva de reducción de la presión arterial es segura y probablemente efectiva. En la actualidad también está en proceso el ensayo clínico ATACH II (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Haemorrhage), que usa cifras de presión arterial sistólica similares al INTERACT.

1.5.2 Manejo terapéutico de la hemostasia.

El uso de anticoagulantes orales (warfarina - acenocumarol) predispone a la aparición de hematomas cerebrales espontáneos considerándose un factor de riesgo; además, se asocia a una mayor tendencia de crecimiento del mismo en un 27-54% de los casos. Los expertos coinciden en que es necesario revertir la anticoagulación de forma rápida; no obstante, están en desacuerdo en la forma de llevarla a cabo, planteándose diferentes propuestas.

La primera propuesta es el uso de vitamina k. No obstante, por si sola es insuficiente para una reversión rápida de la anticoagulación y tarda aproximadamente 12 horas en hacer efecto. Otras propuestas son el empleo de plasma fresco congelado (presenta la totalidad de factores de coagulación vitamina k dependientes), factores de coagulación protrombina dependientes en forma de concentrado (prothrombin complex concentrate – prothromplex) y por último el factor de coagulación recombinante activado FVIIa. En la actualidad los datos obtenidos sobre el empleo de los mismos son inconsistentes y las conclusiones sobre el empleo de los mismos prematuras.

La opción más comúnmente aceptada es revertir la anticoagulación de forma inmediata mediante el empleo de cualquiera de los anteriores y administrar vitamina k para que el hígado comience a sintetizar dichos factores de coagulación por sí mismo. El rFVIIa parece un candidato prometedor para reducir el crecimiento del hematoma, encontrándose en la actualidad en fase de ensayo clínico. Los resultados preliminares han demostrado que esta molécula tiene capacidad para restringir la expansión de los hematomas cerebrales espontáneos; sin embargo, no ha mostrado un efecto clínico ni sobre la futura funcionalidad del paciente ni sobre la mortalidad.

En un ensayo clínico llevado a cabo con factor VII recombinante activo de Mayer et al.²⁵ estudiaron la eficacia y seguridad del mismo, comparando tres grupos de pacientes: el primero (268 pacientes) recibió placebo, el segundo grupo (276 pacientes) recibió 20 ug/kg de rFVIIa y el tercero (297 pacientes) recibió 80 ug/kg de rFVIIa; todos ellos dentro de las primeras 24 horas del ictus hemorrágico. La variable final estudiada fue la mortalidad y la discapacidad severa medidas de acuerdo a la escala modificada de Rankin a los 90 días del ictus hemorrágico. Se observó que el grupo tratado con 80 ug/kg de rFVIIa presentó una reducción significativa en el crecimiento de volumen del hematoma. El aumento medio estimado en el volumen del hematoma intraparenquimatoso a las 24 horas fue del 26% en el grupo placebo, en comparación con el 18% en el grupo con que recibió 20 ug/kg de rFVIIa ($p=0,09$) y un 11% en el grupo que recibió 80 ug/kg de rFVIIa ($p<0,001$). El crecimiento en el volumen de la hemorragia intracerebral se redujo en 2,6 ml

(IC 95%: -0,3 a 5,5, $p=0,08$) en el grupo que recibió 20 ug/kg de rFVIIa y en 3,8 ml (IC 95%: 0,9-6,7, $p=0,009$) en el grupo que recibió 80 ug/kg de rFVIIa por, en comparando con el grupo placebo. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias en cuanto a mala evolución clínica entre los tres grupos (24% placebo, 26% grupo que recibió 20 ug/kg de rFVIIa y 29% grupo que recibió 80 ug/kg de rFVIIa). La frecuencia de complicaciones tromboembólicas graves como posible efecto adverso derivado de la administración de rFVIIa fue similar en los tres grupos; sin embargo, los eventos trombóticos arteriales fueron más frecuentes en el grupo que recibió 80 ug/kg de rFVIIa que en el grupo placebo (9% frente a 4%, $p=0,04$). Como conclusión, se encontró que el rFVIIa reduce el crecimiento del hematoma cerebral intraparenquimatoso, pero no aumenta la supervivencia o pronóstico funcional del paciente después del ictus hemorrágico e incrementa los eventos trombóticos arteriales.

Otro ensayo clínico llevado a cabo fue con el Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST trial)²⁶. Durante la fase II del ensayo clínico se realizó un estudio randomizado de rFVIIa (40, 80 y 160 microgramos) versus placebo en pacientes diagnosticados de hematoma intraparenquimatoso espontáneo mediante TC cráneo simple dentro de las 3 primeras horas. Se observó un descenso en el crecimiento del hematoma en los pacientes tratados con rFVIIa a una dosis de 80 y 160 ug/kg (14% y 11% respectivamente versus el 29% del placebo), y un descenso en tasas de invasión ventricular y edema a las 24 horas. También se observó un descenso en la mortalidad a los 90 días (tasa de mortalidad del 18% en pacientes tratados con rFVIIa versus un 29% en pacientes tratados con placebo), así como un aumento de la funcionalidad o independencia del paciente valorado según la escala modificada Rankin. Por contrapartida, se observaron mayores efectos adversos trombóticos sistémicos en pacientes tratados con rFVIIa (7%) versus pacientes tratados con placebo (2%), sobre todo en dosis de 160 ug de rFVIIa. Durante la fase III, se ensayó con rFVIIa a una dosis de 20 y 80 ug/kg versus placebo. De nuevo se evidenció un descenso en el incremento de volumen del hematoma en los pacientes tratados con 80 ug de rFVIIa (11%) frente al grupo placebo (26%); esta vez sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a invasión ventricular, volumen del edema perilesional, mortalidad o discapacidad. Como efectos adversos se evidenciaron complicaciones tromboticas (más frecuentes las coronarias) en aquellos que recibieron rFVIIa (8% versus 4%), siendo la diferencia observada estadísticamente significativa. Como conclusión, en aquellos pacientes tratados con rFVIIa se observó un menor crecimiento de su hematoma, sin un aumento significativo de la supervivencia o mejoría de su pronóstico funcional, siendo los efectos adversos más frecuentes los fenómenos trombóticos sistémicos.

También se han realizado ensayos clínicos con transfusión de agregados plaquetarios en pacientes con hemorragia cerebral, pero los resultados publicados resultan contradictorios. En un metanálisis de Batchelor et al.²⁷ en el que se analizan seis pequeños ensayos clínicos en los que se administran agregados plaquetarios a pacientes con hematomas intraparenquimatosos y una actividad plaquetaria normal (o no antiagregados), se concluyó que no hay beneficios claros en términos de supervivencia. Por contrapartida, en el estudio publicado por Naidech et al.²⁸ en el que la muestra a estudio son pacientes con hematoma intraparenquimatoso espontáneo y una actividad plaquetaria reducida o pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios, a los que se les administró transfusión de agregados plaquetarios en el momento de su ingreso en urgencias, se apreció una disminución de crecimiento en el volumen de su hematoma (8,4 cc) frente al grupo que no recibió el mismo tratamiento (13,8 cc) ($p=0,04$), así como una mejoría de la independencia medida a través de escala Rankin ($mRS<4$): 11 de 20 pacientes a los que se le transfunde agregados plaquetarios versus 0 de 7 pacientes a los que no se les transfunde agregado plaquetarios ($p=0,01$). Por tanto, podemos concluir que la administración de transfusiones de agregados plaquetarios en pacientes con una actividad plaquetaria normal no aporta mejoría en cuanto a la prevención del crecimiento del hematoma, ni en términos de supervivencia a largo plazo, mientras que dicho tratamiento en pacientes con una disminución en la actividad plaquetaria disminuye el volumen de crecimiento del hematoma y mejora la supervivencia y funcionalidad a largo plazo.

1.5.3 El manejo quirúrgico de los hematomas intraparenquimatosos

Las indicaciones quirúrgicas de pacientes con hematomas intraparenquimatosos espontáneos varían en función de la localización de los mismos.

La evacuación quirúrgica de hematomas de localización cerebelosa estaría indicada en hematomas mayores de 3 cm de diámetro con deterioro neurológico del paciente, herniación por efecto masa o con compresión del IV ventrículo condicionando de forma secundaria una hidrocefalia obstructiva como complicación²⁹.

Existe controversia sobre la evacuación de los hematomas intraparenquimatosos espontáneos supratentoriales en cuanto a su posible beneficio. De tal forma que las indicaciones no están claramente definidas. En 2008 un metanálisis revisó 10 ensayos clínicos que incluían 2059 pacientes³⁰. La cirugía se asoció con una reducción del riesgo de muerte y dependencia (OR 0.71; IC 95% 0,61 - 0,91). Sin embargo el beneficio no fue claro y hubo

una heterogeneidad significativa para la variable pronóstica muerte. El ensayo clínico más grande en el meta-análisis fue el ensayo STICH³¹. En este estudio, los 503 pacientes asignados a una evacuación quirúrgica temprana (la mediana de tiempo hasta la cirugía fue de 30 horas después del inicio hemorragia) presentaron una evolución levemente más favorable a los seis meses en comparación con los tratados mediante tratamiento conservador; resultado que no alcanzó significación estadística.

Posteriormente, el ensayo STICH II³² encontró que las tasas de los resultados desfavorables a los seis meses fueron similares en los 307 pacientes tratados con cirugía temprana (dentro de las 48 horas de la aparición) versus los 294 pacientes tratados de forma conservadora (59 frente a 62 por ciento).

Cuando los datos del ensayo STITCH II se combinaron con datos de pacientes individuales de otros 14 ensayos, se detectó un beneficio de supervivencia en unos subgrupos de pacientes tratados con cirugía temprana, incluyendo aquellos con un peor pronóstico en la presentación, los que se deterioran después de la presentación, y los que tienen ICH superficial y sin extensión intraventricular^{32,33}.

Debido a la dudosa eficacia de la cirugía, sólo debe ser considerada como un procedimiento para tratar los aumentos refractarios de la PIC; incluso en estos casos, las decisiones deben enfocarse partiendo de una base por paciente:

- La cirugía no debe ser indicada en pacientes con adecuados niveles de conciencia, ni en pacientes en coma profundo. Los pacientes con niveles intermedios de conciencia (obnubilación-estupor) son los candidatos más adecuados.
- Criterios que aconsejan cirugía incluyen: un inicio reciente de la hemorragia, deterioro clínico en curso, la participación del hemisferio no dominante, y la ubicación del hematoma cerca de la superficie cortical.
- Datos que orientan hacia la terapia menos agresiva son: graves problemas concomitantes médicos, la edad avanzada, condición clínica estable, inicio remoto de la hemorragia, la participación del hemisferio dominante, y la inaccesibilidad de la hemorragia

Hipótesis y Objetivos

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Se postula que:

El crecimiento de los hematomas cerebrales intraparenquimatosos es la principal causa de mortalidad y complicaciones clínicas y radiológicas que sufren estos pacientes en las primeras horas del evento. La capacidad de predecir el riesgo de éste crecimiento desde el inicio del evento puede tener implicaciones en el manejo y en el pronóstico de los pacientes.

Para ello se plantea:

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO DEL ESTUDIO

1) Determinar la utilidad del spot sign para predecir el riesgo de crecimiento del hematoma intraparenquimatoso en las primeras 24 horas del evento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

2) Determinar la utilidad del spot sign para predecir el riesgo de complicaciones radiológicas (invasión ventricular, herniación cerebral, hematoma subdural) en las primeras 24 horas del hematoma intraparenquimatoso.

3) Determinar la utilidad del spot sign para predecir el riesgo de mortalidad en las primeras 24 horas del hematoma intraparenquimatoso.

4) Determinar la utilidad del spot sign score en predecir el riesgo de crecimiento, complicaciones radiológicas (invasión ventricular, herniación cerebral, hematoma subdural) y mortalidad en las primeras 24 horas.

5) Determinar la utilidad del spot sign y spot sign score en pacientes con hematoma intraparenquimatoso secundario a tratamiento anticoagulante.

6) Determinar el impacto en la incidencia del spot sign y en el spot sign score en pacientes con hematoma intraparenquimatoso antiagregados.

7) Determinar la utilidad del spot sign en pacientes con hematoma intraparenquimatoso secundario a malformación vascular

Material y métodos

3.1 Diseño

Es un estudio observacional, analítico y prospectivo - seguimiento, no ciego. Valorado y aprobado por el comité ético del Hospital de Cruces (Baracaldo)

3.2 Ámbito

Es un estudio realizado en las Secciones de Radiología de Urgencias y Neuroradiología del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital de Cruces (Baracaldo-Vizcaya). El Hospital Universitario de Cruces da servicio a las comarcas de Ezkerralde-Elkarterri, Uribe Kosta y el Hospital de San Eloy. El Servicio de Neurocirugía es el referente en la provincia de Vizcaya y todos aquellos pacientes con sospecha o confirmación de hemorragia cerebral espontánea son derivados a este Hospital. Por otra parte, desde el año 2011-2012 cuenta con una Sección de Neuroradiología Vascular Intervencionista con una disponibilidad de 24 horas los 365 días del año para aquellos casos de accidentes cerebrovasculares de carácter hemorrágico secundarios a malformaciones vasculares y también para accidentes cerebrovasculares isquémico que se benefician de una trombectomía mecánica endovascular.

3.3 Periodo de estudio

El periodo de inclusión de pacientes abarca desde 1 de Marzo de 2011 hasta el 20 de mayo del 2013. La media de casos atendidos oscilaba entre 5 y 6 al mes, realizándose un seguimiento intrahospitalario de los mismos.

3.4 Selección de pacientes: criterios de inclusión y exclusión de la muestra

Los candidatos para ser incluidos en este estudio han sido todos aquellos con clínica neurológica aguda y confirmación radiológica de hematoma cerebral intraparenquimatoso espontáneo, incluyéndose también todos los pacientes tratados con anticoagulantes orales (acenocumarol).

De entre los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se excluyeron los casos con pérdida de la diferenciación corticosubcortical en un territorio vascular que sugiera transformación hemorrágica de una lesión isquémica previa o antecedente traumático previo con hemorragia subaracnoidea o fractura asociada. También fueron excluidos aquellos pacientes con mal estado general previo (totalmente dependientes para las actividades básicas de la vida diarias valorado con la escala de deterioro global

de Reisberg – GDS con una puntuación de 6 o 7 ver tabla anexa al final de apartado) o enfermedad neoplásica terminal.

Por último, mencionar casos especiales de pacientes jóvenes e incluso menores de edad (<18 años), a los cuales debido a su alta sospecha de asociar malformaciones vasculares, siempre se les ha realizado por protocolo un angio-TC de polígono Willis con búsqueda sistemática de las mismas (siendo este el objetivo primario). Dado que se les realizaba dicho angio-TC, también se valoró secundariamente la presencia o ausencia de spot sign.

No se tuvo en cuenta a la hora de incluir o excluir los pacientes del estudio las distintas estrategias terapéuticas llevada a cabo por los clínicos del servicio de urgencias, neurólogos o neurocirujanos, los cuales actuaron totalmente a su discrecionalidad. Tampoco se tuvo en cuenta a la hora de excluir el tiempo que transcurrió desde que el paciente presentó su cuadro clínico – neurológico agudo y el momento en el que se le realizó la primera exploración (si bien dicho tiempo también fue monitorizado y registrado en la base de datos en el caso de ser conocido).

3.5 Adquisición de imágenes y protocolo de estudio

El protocolo de estudio incluye:

1. En el momento del ingreso del paciente en urgencias:
 - a. Un TC cráneo sin contraste.
 - b. Un angio-TC de polígono de Willis.
 - c. Un TC cráneo en una fase más tardía (tres minutos después).
2. A modo de control un TC cráneo sin contraste a las 24 horas del ingreso (mencionar que el TC cráneo de control a las 24 horas en los ictus hemorrágicos son realizados siempre de forma protocolaria independientemente del presente estudio).

Las adquisiciones tanto del TC craneal sin contraste, como del angio-TC polígono Willis fueron ajustadas siguiendo los protocolos predefinidos de un TC multicorte de 64 detectores General Electric (General Electric Medical System).

El TC craneal sin contraste fue realizado con técnica axial con 120 KVp, 170 mA, y un grosor de corte de 5 mm a nivel supratentorial y de 2,5 mm a nivel infratentorial.

El angio-TC de polígono de Willis incluyó el nivel cuerpo vertebral C3 hasta el vertex, todo ello con un grosor de corte de 0,625 mm, 120 kVp, 350 mA máximo, inyectando una solución de 80 cc de Iomerol 350 (Bracco, Milan – Italy) y 30 cc de NaCl con un flujo de 4 ml / seg mediante inyector Ullrich a una vena antecubital y con monitorización mediante Smart-prep de las carótidas.

De forma sistemática se realizó un TC craneal simple a los tres minutos de haber administrado el contraste y tras haberse realizado el angio-TC de polígono de Willis, con el objetivo de detectar spot sign en una fase más tardía (en el caso de que no hubiese spot sign en el angio-TC) y/o para determinar la velocidad de sangrado, así como, excluir trombosis de los senos duros y permitir la diferenciación entre el spot sign y malformaciones vasculares en casos dudosos. El protocolo en este TC craneo fue con un grosor de corte de 5 mm supratentorial y 2.5 mm infratentorial, idéntico al realizado anteriormente.

A las 24 horas de haberse realizado la primera exploración (que incluía TC craneo sin contraste, angio-TC polígono Willis y TC craneo simple a los 3 minutos de haberse administrado contraste) se realizó un control mediante una TC craneal sin contraste con un grosor de corte de 2.5 mm infratentorial y 5 mm supratentorial, con un protocolo idéntico al del día anterior.

3.6 Definición del spot sign

Para definir el spot sign se utilizaron los siguientes criterios en base a la bibliografía encontrada al respecto³⁴, debiéndose cumplir todos los siguientes requisitos:

- 1) Material hiperdenso dentro del hematoma.
- 2) Debe de tener una alta densidad medida en unidades Hounsfield (UH) siendo el punto de corte de 120 UH, debiendo superar la misma. Las unidades UH se cuantifican mediante una ROI sobre el punto hiperdenso.
- 3) Morfológicamente el spot sign puede ser serpinginoso o redondeado, excluyéndose como posible spot sign aquellas imágenes perfectamente lineales y en contacto con un vaso sanguíneo por considerarse que pueden ser ramas arteriales del mismo.
- 4) El material hiperdenso que se observe en el interior del hematoma en el estudio de angio-TC y/o TC craneo post-contraste no debe estar presente en el estudio sin contraste.

5) En caso de aparecer en el angio-TC y TC cráneo post-contraste debe presentar un aspecto morfológico diferente para diferenciarlo de un posible vaso sanguíneo o malformación vascular.

3.7 Análisis de la imagen

Los estudios fueron examinados por el Dr Iván Aguirregoicoa Olabarrieta MIR en su tercer y cuarto año de residencia en el servicio de radiodiagnóstico del Hospital de Cruces, y que previamente había rotado por la sección de neuroradiología recibiendo entrenamiento especializado durante 3 meses consecutivos por parte de neurorradiólogos.

En primer lugar se determinó la localización del hematoma intraparenquimatoso espontáneo (ganglios de la base, lobar o infratentorial) y la presencia de complicaciones iniciales (invasión intraventricular, herniación cerebral y hematoma subdural asociado).

En segundo lugar se midió el volumen del hematoma sumando sus diámetros máximos en los tres planos del espacio y dividido entre dos $(LM+AP+CC)/2$, y la presencia o ausencia de spot sign tanto en el angio-tc y en el TC craneal tardía usando una ventana de W:200 y L:110, aplicando los criterios que definen al spot sign expuestos en el anterior apartado. En los casos con spot sign, se calculó el spot sign score (Sistema de puntuación de Delgado Almandoz) en el angio-TC de Willis.

SPOT SIGN SCORE (SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE DELGADO ALMANDOZ)		
Número spot sign	0 spot	0 puntos
	1-2 spot sign	1 punto
	3 o > spot sign	2 puntos
Unidades Hounsfield	< 180 UH	0 puntos
	= o > 180 UH	1 punto
Tamaño spot sign	< 5 mm	0 puntos
	= o > 5 mm	1 punto

Durante el control a las 24 horas se midió el volumen del hematoma usando la misma técnica anterior (ABC/2) y se determino si creció o no creció el hematoma cerebral, en el caso de que hubiese experimentado crecimiento

se cuantificó el volumen que había crecido, se considero crecimiento variaciones de volumen igual o superiores a 1 cc y crecimiento significativo variaciones del volumen iguales o superiores a 5 cc.

También se determinó la presencia de complicaciones intracraneales en el control a las 24 horas (Invasión ventricular, herniaciones cerebrales, hematomas subdurales), no presentes en la primera exploración.

3.8 Datos clínicos y radiológicos. Tratamiento de la confidencialidad

3.8.1 Datos clínicos (definición de los mismos) y confidencialidad.

Los datos clínicos fueron obtenidos del sistema informático "Clinic" del servicio público de salud vasco (Osakidetza) atendiendo a los criterios de confidencialidad establecidos por la Ley Orgánica de Protección de datos.

Se crearon dos tablas Excel de base de datos: la primera se registraba el número de caso al que se le asociaba un número de historia clínica y en la segunda tabla Excel para cada caso se recogían las variables clínicas. La primera tabla, a la que se asocia a cada número de caso su número de historia clínica correspondiente, fue almacenada en el ordenador del servicio de Radiodiagnóstico con protección mediante contraseña y la segunda base de datos, que no presenta datos identificativos del paciente, como herramienta para realizar los estudios estadísticos con las variables clínicas recogidas en cada caso. De esta forma, se ha asegurado la confidencialidad del paciente y de sus datos.

Las variables clínicas registradas en la segunda base de datos Excel fueron: edad, sexo, antecedentes médicos de interés (hipertensión arterial y diabetes mellitus), tratamiento farmacológico con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, parámetros clínicos - analíticos en el momento del ingreso (glucemia, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, conteo plaquetario, índice de protrombina (IP) y el ratio normalizado internacional (INR)), el tiempo transcurrido desde el evento hasta la realización del angio-TC willis, y el tratamiento que los pacientes recibían durante su ingreso.

Los pacientes previamente diagnosticados de hipertensión arterial lo fueron atendiendo a criterios de la OMS, por la que se considera hipertenso a todo paciente con una media de dos o más determinaciones de presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg, tomadas dichas mediciones en dos visitas sucesivas³⁵.

Los pacientes previamente diagnosticados de diabetes mellitus tipo II lo fueron atendiendo a criterios de la guía de la ADA³⁶:

1) HbA1c >6.5%. La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), certificado y estandarizado para el Diabetes Control and Complications trial.

2) Glucemia en ayunas (GA) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L). El ayuno se define como la no ingesta calórica durante por lo menos 8 horas.

3) Glucemia 2 horas posprandial (GP) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe ser realizada con las indicaciones de la OMS, con una carga de hidratos de carbono equivalente a 75 g glucosa anhidra disuelta en agua.

4) Glucemia al azar ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.

3.8.2 Datos radiológicos

Las variables por imagen registradas fueron:

En el TC cráneo sin contraste en el momento del ingreso: localización del hematoma cerebral (lobar, ganglios basales y tronco encéfalo), volumen del hematoma cerebral (método ABC/2) y complicaciones asociadas (herniación, hematoma subdural e invasión intraventricular)

En la Angio-TC polígono Willis inmediatamente después del TC cráneo sin contraste previo: presencia o ausencia de spot sign, número de spots signs, Unidades Hounsfield del spot sign, tamaño en milímetros del spot sign y calculo del spot sign Score.

En el TC cráneo post-contraste 2-3 min de haber introducido contraste: presencia o ausencia de spot sign en el estudio tardío

En el TC cráneo de control a las 24 horas del ingreso (segundo estudio por imagen de control – seguimiento): volumen del hematoma cerebral (método ABC/2) y complicaciones que no estuviesen presentes en el estudio previo en el momento del ingreso.

3.9 Definición de las variables de interés a estudio

Se consideraron tres variables de interés en este estudio: el crecimiento del hematoma intraparenquimatoso en el TC cráneo de control a las 24 horas (como variable radiológica), la presencia de nuevas complicaciones radiológicas intracraneales en el TC de control a las 24 horas (como variable radiológica) y la mortalidad intrahospitalaria (como variable clínica).

Para la determinación de la presencia o ausencia de crecimiento del hematoma intraparenquimatoso se midió el volumen del mismo en el TC cráneo inicial y en el control a las 24 horas, empleando los mismos planos ortogonales axiales, coronales y sagitales en ambos estudios, y estimando el volumen mediante el método ABC/2 por el mismo observador. Se consideró crecimiento un aumento de volumen superior 1 cc y como crecimiento significativo cuando fue superior a 5 cc.

Las complicaciones radiológicas intracraneales que se tuvieron en cuenta tanto en la primera exploración como en la segunda exploración fueron: herniación cerebral, hematoma subdural, invasión ventricular e hidrocefalia. Siendo la variable de interés las complicaciones en el TC control a las 24 horas, no presentes en la exploración inicial.

Como variable clínica de interés se tuvo en cuenta la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes, monitorizándolos durante todo su ingreso

3.10 Análisis estadístico

Las principales variables resultado fueron: crecimiento del hematoma, nuevas complicaciones intracraneales en el TC de control a las 24 horas (no presentes en el previo) y la mortalidad intrahospitalaria.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software estadístico SPSS vs 20.0. Cada variable fue caracterizada usando distribuidores de frecuencia para variables cualitativas y estadísticos de tendencia central tales como la media y la mediana, y estadísticos de variabilidad tales como desviación estándar o rango intercuartilico para variables cuantitativas continuas, de acuerdo a sus características distribucionales. Así para las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar si presentaban distribución normal y la mediana con el rango intercuartilico asociado si la distribución no se ajustaba a la normalidad.

La relación entre variables categóricas fue estudiada usando el test χ^2 o su correspondiente corrector de Fisher.

La relación entre una variable categórica y una variable cuantitativa continua fue estudiada usando el test no paramétrico de Mann-Whitney.

Mediante regresión logística univariante se determinó que factores tenían influencia en el crecimiento del hematoma, desarrollo de nuevas complicaciones intracraneales y la mortalidad intra-hospitalaria. Se consideró como estadísticamente significativo un valor $p \leq 0,05$. Aquellos factores considerados como influyentes en las variables resultado mencionadas fueron analizadas mediante regresión logística multivariante para la determinación del grado de influencia de las mismas tomadas en conjunto, considerándose como resultado estadísticamente significativo un valor $p \leq 0,05$.

3.11 Valoración del spot sign y spot score como herramienta diagnóstica

Se valoraron la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y cocientes de probabilidad positivo y negativo.

En el caso del spot sign y spot sign score se tuvo en cuenta como herramienta diagnóstica mediante la cuantificación de los diferentes aspectos mencionados en el párrafo anterior, para cada una de las siguientes variables de interés expuestas anteriormente: presencia o ausencia de crecimiento, nuevas complicaciones radiológicas intracraneales en el TC cráneo de control a las 24 horas y mortalidad intrahospitalaria.

3.12 Manejo terapéutico de los pacientes con cifras de presión arterial elevadas y pacientes anticoagulados a lo largo del estudio.

Al inicio del estudio todos los pacientes con hematoma cerebral espontáneo y anticoagulados oralmente se les trataron mediante vitamina K para revertir la anticoagulación. Mientras que los pacientes con cifras de presión arterial sistólica elevadas se les reducía las cifras de presión arterial sistólica por debajo de 180 mmHg de forma paulatina, de acuerdo con las guías de 1999 de la asociación americana del corazón (American Heart association).

Posteriormente, tras la publicación del INTERACT los clínicos decidieron modificar el protocolo del manejo de la tensión arterial en pacientes con hematoma cerebral en urgencias de la siguiente forma:

- Un manejo agresivo de las cifras de presión arterial elevadas en pacientes spot sign positivo descendiendo la presión arterial sistólica a 140

mmHg en 1 hora manteniendo dichas cifras durante 1 semana mediante empleo antihipertensivos vía IV. Los pacientes con cifras de presión arterial elevadas y sin sangrado activo – spot sign se manejaron de forma conservadora según el estándar de la “American Heart Association” mencionado anteriormente.

- Empleo de agentes protrombóticos (factores de coagulación – Prothromplex) que revierten la anticoagulación oral en 30 min, en comparación con las 12 horas en las que la vitamina K tarda en revertirla.

Resultados

4.1 Población de estudio

El periodo de recogida de casos se extendió desde marzo del 2011 hasta mayo 2013, registrándose un total de 135 casos en dicho periodo. Durante este tiempo, el número de pacientes atendidos en nuestro Servicio por hematoma cerebral intraparenquimatoso espontáneo fue de 155, distribuyéndose homogéneamente a lo largo del tiempo, con una media de cinco pacientes al mes.

Del total de pacientes atendidos, veinte resultaron excluidos. Los motivos de exclusión fueron:

- Antecedente de traumatismo previo con o sin hemorragia subaracnoidea: ocho casos (40%)
- Pérdida de diferenciación corticosubcortical en la zona vascular sugerente de transformación hemorrágica de un territorio vascular: seis casos (30%)
- Hematoma de gran volumen con herniación cerebral y/o invasión ventricular, con mal estado general y muy mal pronóstico: seis casos (30%).

Finalmente, se incluyeron en nuestro estudio un total de 135 pacientes con hematoma cerebral espontáneo.

4.1.1. Características clínicas de la muestra

En cuanto a la distribución por sexos, 93 casos fueron hombres (69%) y 42 mujeres (31%) (Fig. 4.1)

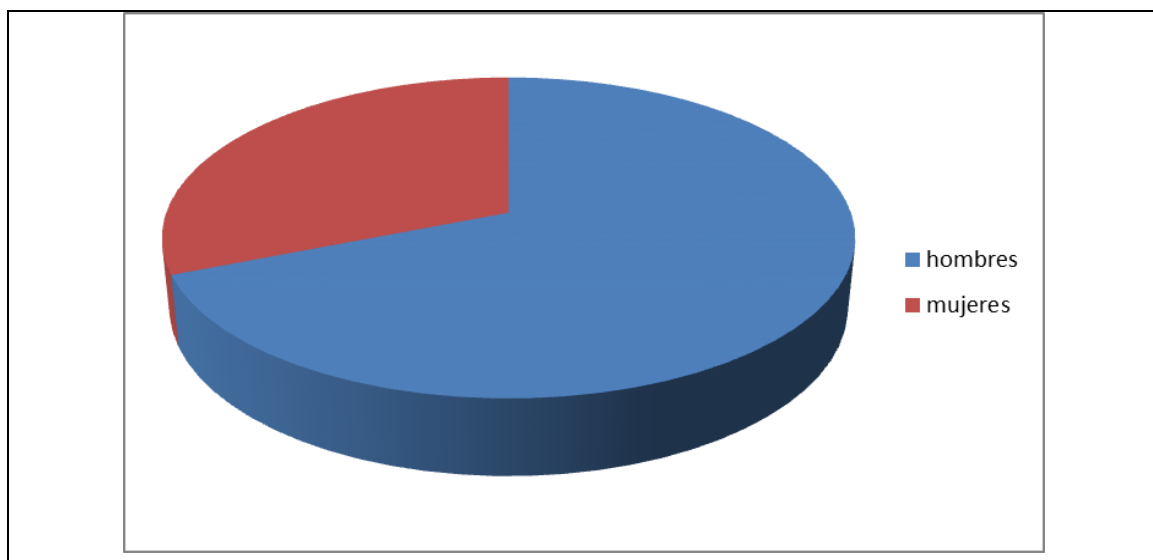
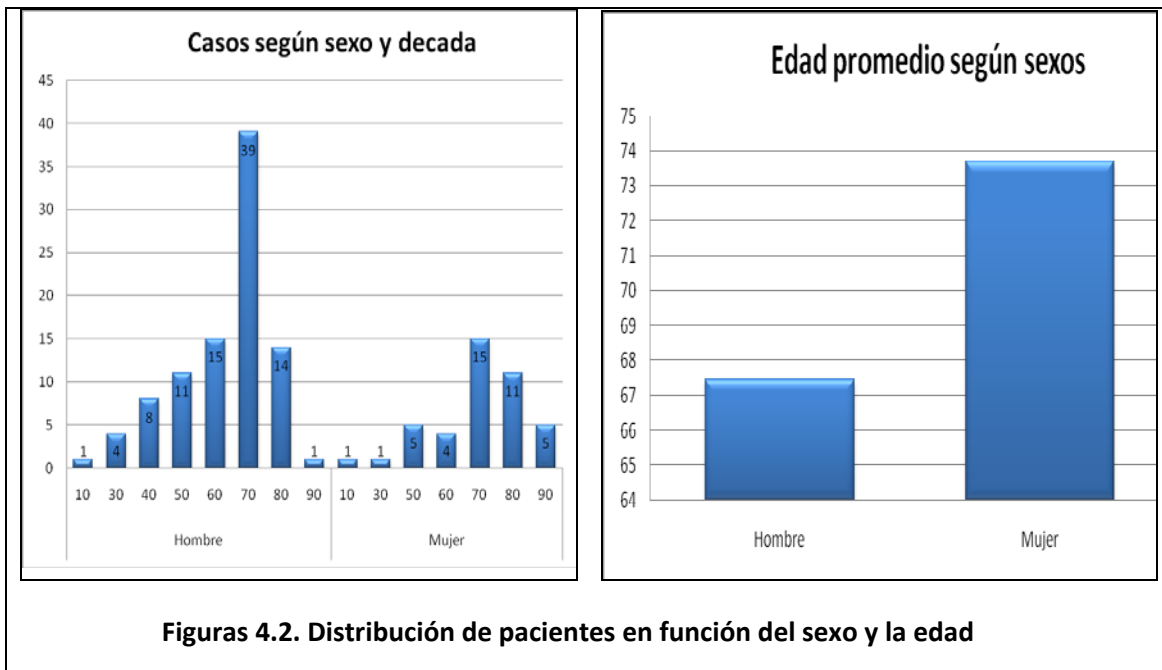


Figura 4.1. Distribución de pacientes en función del sexo.

En relación a la *edad*, la población objeto de estudio no se ajustó a una distribución normal, presentando una mediana de 75 años y un rango de 14-93 años, atendiendo a la relación entre la edad y mortalidad se ha visualizado una mayor mortalidad en pacientes con una edad superior a los 70 años con respecto a pacientes con una edad inferior a 70 años (valor $p=0,003$). Distinguiendo por sexos, en el caso de los hombres la mediana fue de 72 años con un rango de 19-90 años y en las mujeres la mediana fue de 76 años con un rango de 14-93 años. (Fig. 4.2).



Atendiendo a los factores de riesgo, la hipertensión arterial es un factor de riesgo muy prevalente entre los pacientes con accidente cerebrovascular (Fig. 4.3).

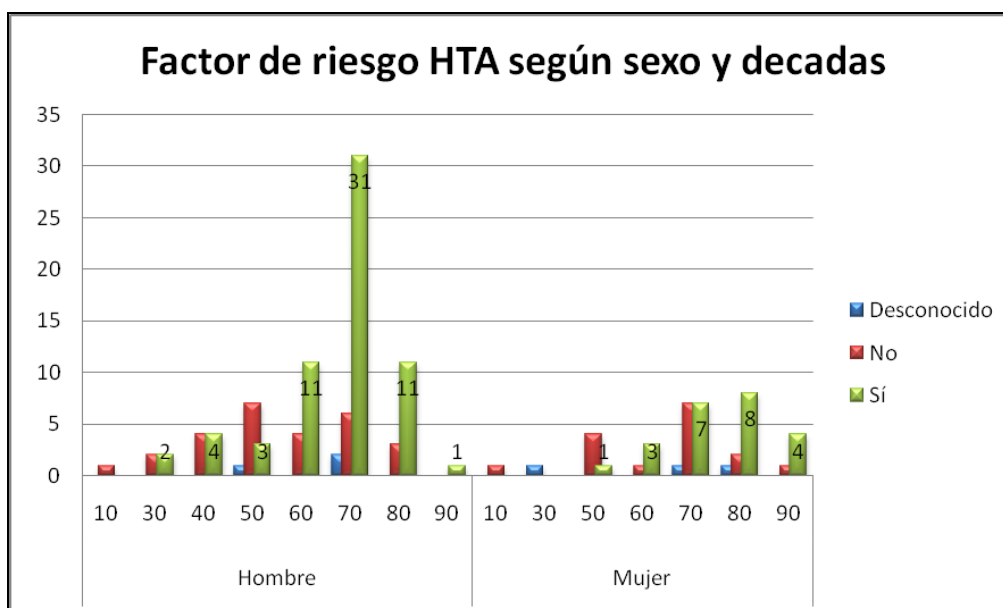


Figura 4.3. Hemorragia intraparenquimatosa y factor de riesgo HTA atendiendo a década de vida y sexo.

La *diabetes mellitus tipo II* es otro factor riesgo en el ictus hemorrágico. Su prevalencia en nuestra muestra es de un 17 % (siendo la prevalencia de la DM tipo II en la población española de entre un 6 y 10%). La gráfica muestra la distribución de la DM II atendiendo a sexo y década de vida en pacientes con ictus hemorrágico; se evidencia un mayor número de casos de diabetes mellitus en varones en la octava y novena década de vida (Fig. 4.4).

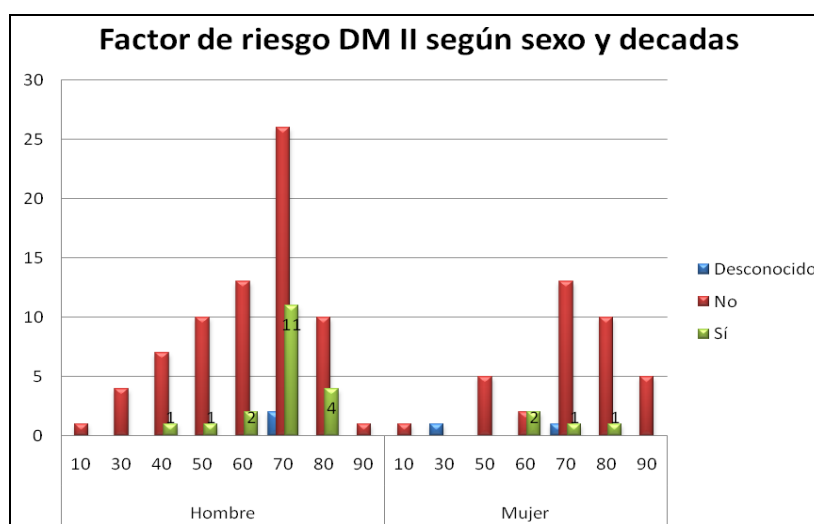


Figura 4.4. Factor de riesgo diabetes mellitus 2 de la muestra distribuida por edad y sexo.

En nuestra muestra de pacientes con ictus hemorrágico, el porcentaje que se encuentra en *tratamiento con anticoagulantes orales* (acenocumarol) o

antiagregantes plaquetarios alcanza un 27,5% y un 21%, respectivamente (frente al 1%, que se observa en la población normal) (Fig. 4.5).

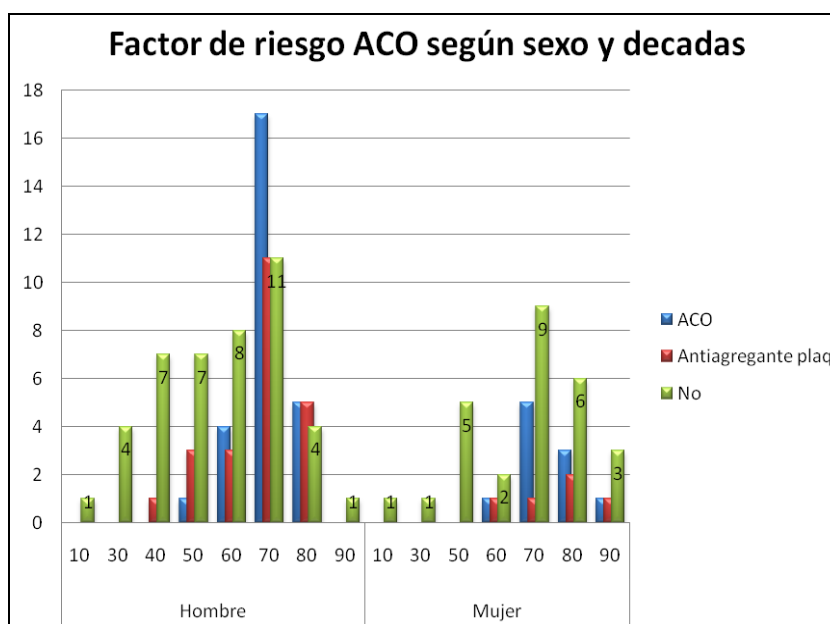


Figura 4.5. Factor de riesgo anticoagulantes orales de la muestra distribuida por edad y sexo.

La población objeto de nuestro estudio presenta cifras de presión arterial elevadas, ya que presenta una presión arterial sistólica con una mediana de 160 mmHg (rango 112-260 mmHg), y una presión arterial diastólica con una mediana de 91 mmHg (rango 43-191) en el momento de su admisión en urgencias. Por otra parte, al considerar el nivel de capacidad hemostática en la totalidad de la muestra estudiada (anticoagulados y no anticoagulados), vemos que el conteo plaquetario presenta una mediana de 200 (rango de 17-500), con una mediana de índice de Protrombina del 93% (rango de 14-100) y un INR con una mediana 1,05 (rango 0,9-6), si valoramos el INR solo en pacientes anticoagulados obtenemos un INR con una mediana de 2,8 (rango 1,12-6,05).

Por otra parte, si nos fijamos en la glucemia la población presenta una mediana de 137 mg/dl (rango 50-328). Sin embargo, resultaría más apropiado comentar que el 24,4% de los pacientes incluidos en el estudio presentan valores normales de glucemia, mientras que el 75,6 % restante son claramente hiperglucémicos (con unas cifras por encima de 110 mg/dl) en el momento de su llegada a urgencias.

Además, se monitorizó el tiempo transcurrido desde la presentación de la clínica a la primera exploración radiológica, de los 135 pacientes 99 pacientes (73,3%) se presentaron en menos de 3 horas en la urgencia, 8 pacientes (5,9%) entre las 3 y 6 horas, 22 pacientes (16,3%) pasadas las 6

horas y en 6 pacientes (4,4%) se desconocía el momento de inicio de la clínica (Fig 4.6).

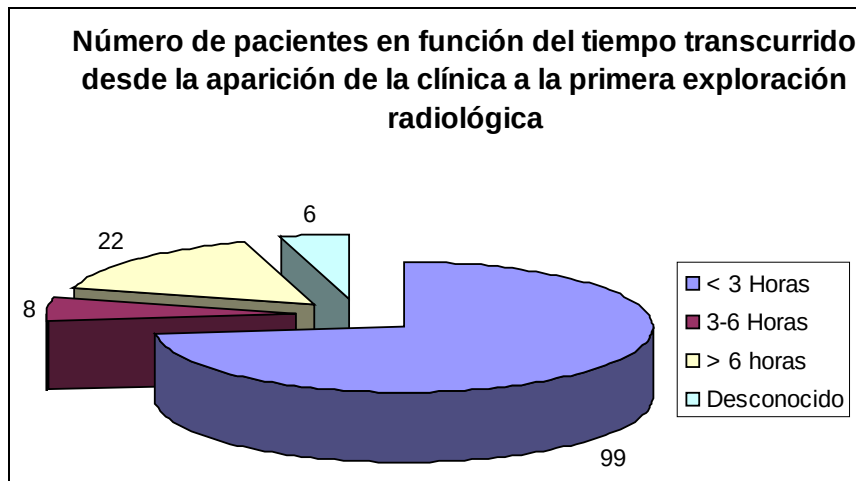


Figura 4.6. Número de pacientes en función del tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica a la primera exploración radiológica.

4.1.2. Características de los hematomas intraparenquimatosos

Los hematomas estudiados, en función de su *localización*, se distribuyen en: lobares (43,7%), de ganglios de la base (47,4%), infratentoriales (5,9%) e intraventriculares (3%) (Fig. 4.7).

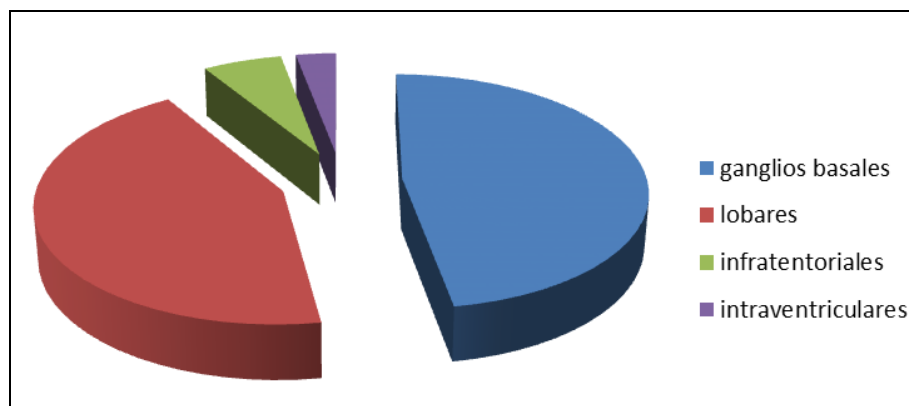


Figura 4.7. Tipos de hemorragias y su distribución en la muestra.

Si nos fijamos en el *tamaño* de los hematomas, la variación es muy amplia, y la distribución no se ajusta a una normal. Presenta una mediana de 26 cc (rango: 1 a 205 cc). En cuanto a su crecimiento en las primeras 24 horas,

descrito como incremento de volumen, muestra una mediana de 10 cc (rango: 0 a 120 cc). Se comprueba una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria en aquellos hematomas con un volumen inicial igual o superior a 50 centímetros cúbicos versus aquellos hematomas con volúmenes iniciales inferiores a 50 centímetros cúbicos (59% vs 35,6 % respectivamente), resultado que alcanza significación estadística (valor $p=0,026$).

Atendiendo a las complicaciones radiológicas presentes *en la primera exploración*, 65 pacientes no presentaron complicaciones asociadas al hematoma (48,1%). Del resto de pacientes, en 36 pacientes se objetivó invasión ventricular (26,7%), en 12 hernias cerebrales (el 8,9%), en 18 herniación cerebral con invasión ventricular asociada (13,3%) y en otros 4 pacientes hematoma subdural (3%) (Fig. 4.8). Se evidencia una asociación estadísticamente significativa (valor $p=0,026$) entre la variable edad y la existencia de complicaciones radiológicas en la primera exploración, de tal forma que la mediana de edad en años de pacientes que no presentan complicación es de 73 (rango 19-93), invasión ventricular 77,5 (34-92), herniación 68,5 (37-86), herniación cerebral con invasión ventricular 73 (36-87) y hematoma subdural 75,5 (14-87).

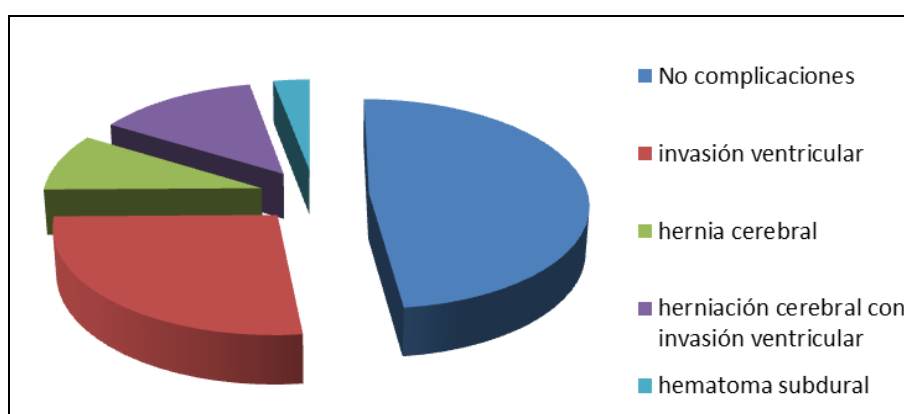


Figura 4.8. Tipos de complicaciones en la primera exploración y su distribución.

Desde el punto de vista de las complicaciones radiológicas, y atendiendo al TC de control realizado a las *24 horas*, cabe señalar que 33 pacientes (24,4%) fallecieron sin poder llegar al control, 83 no presentaron nuevas complicaciones (61,5%) y 19 presentaron *nuevas complicaciones* (no presentes en la primera exploración) y que se distribuyeron de la siguiente manera (Fig. 4.9):

- Invasión ventricular en 9 pacientes (6,7% del total)
- Herniación cerebral en 5 pacientes (3,7%)
- Herniación con invasión ventricular en 4 pacientes (3%)

- Hematoma subdural en un paciente (0,7%)

No se evidencia una asociación estadística entre la variable edad y la existencia de complicación radiológicas en el control a las 24 horas (valor $p=0,5$).

Considerado el desenlace final, 80 pacientes fallecieron en el hospital (60%), mientras que los 55 restantes fueron dados de alta (40%). De entre los fallecidos el 80% es debido a las complicaciones intracraneales del propio hematoma (herniación, invasión ventricular o combinación de ambas principalmente) y el 20% por causas clínicas (broncoaspirado, infección),

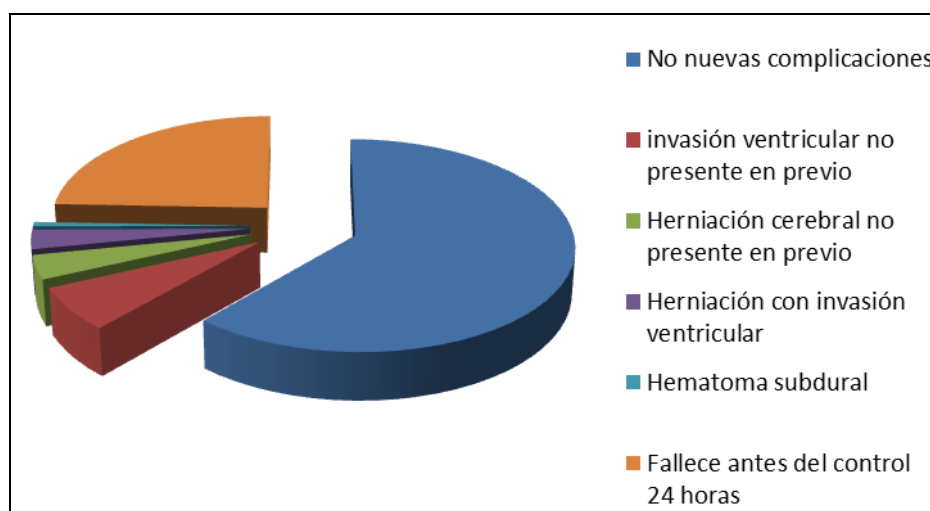


Figura 4.9. Nuevas complicaciones en el TC craneo de control a las 24 horas y su distribución

En el 7,4% de los pacientes (10 pacientes) se vieron malformaciones vasculares como causa de dicho hematomas cerebrales espontáneos, en 8 pacientes aneurismas y en 2 pacientes malformaciones arteriovenosas.

4.2 Incidencia de “Spot Sign” y de sus características

La frecuencia de pacientes que presentó spot sign (en angio-TC y/o TC craneo post contraste tardío) fue de 42,2% (57 pacientes), frente al 57,8% (78 pacientes) spot sign negativo (Fig. 4.10).

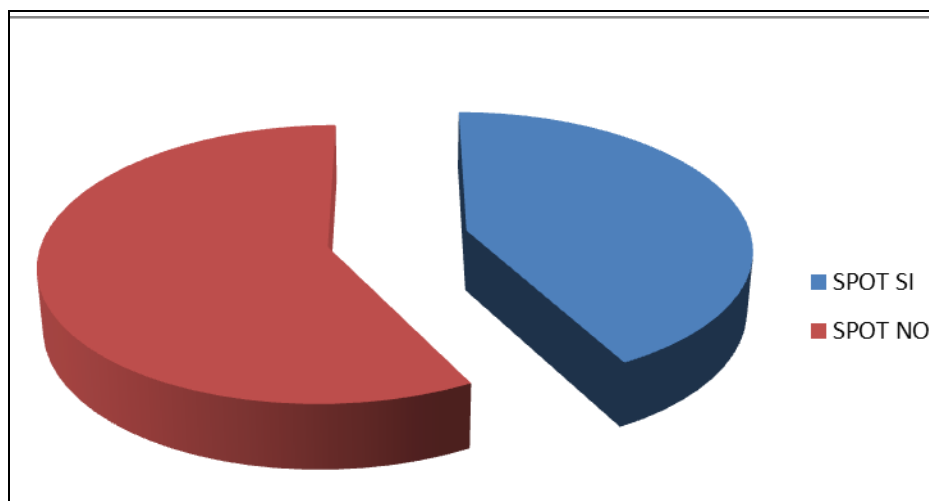


Figura 4.10. Representación de la distribución del spot sign en la muestra en función de presencia y ausencia del mismo.

Atendiendo al spot sign score (determinado sólo en el angio-tc) el 66,7% (90 pacientes) presentó un score de 0 (no spot sign), el 8,9% (12 pacientes) presentó un score de 1, el 8,1% (11 pacientes) un score de 2, el 9,6% (13 pacientes) un score de 3, y el 6,7% (9 pacientes) un score de 4 (Fig. 4.11).

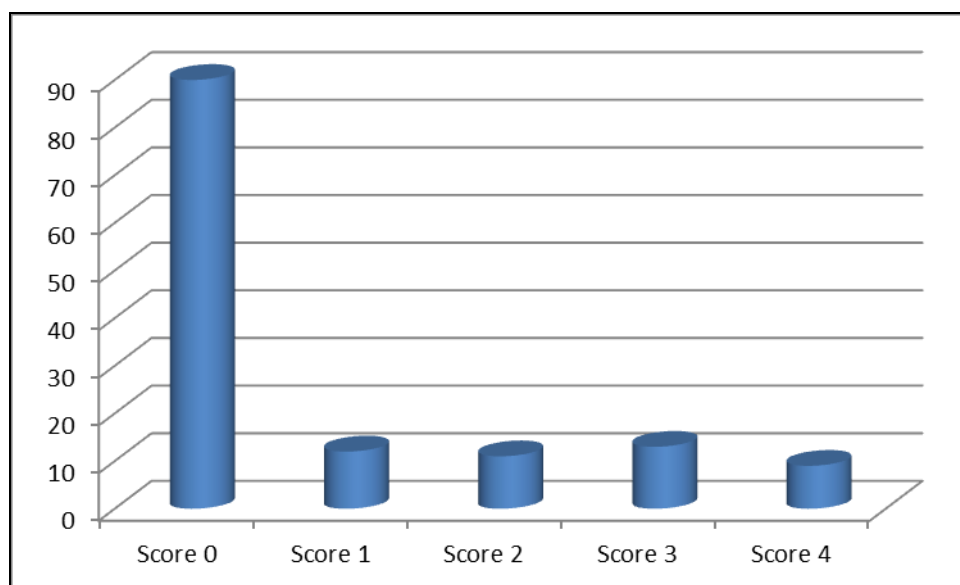


Figura 4.11. Distribución del spot sign score de la muestra (medido en la angio-TC según la escala de Delgado Almandoz).

Atendiendo a número de spot sign presentes en cada exploración el 31,1% de los pacientes (42 pacientes) presentaron 1 o 2 spot signs y el 11,1 % (15 pacientes) tres o más (Fig. 4.12).

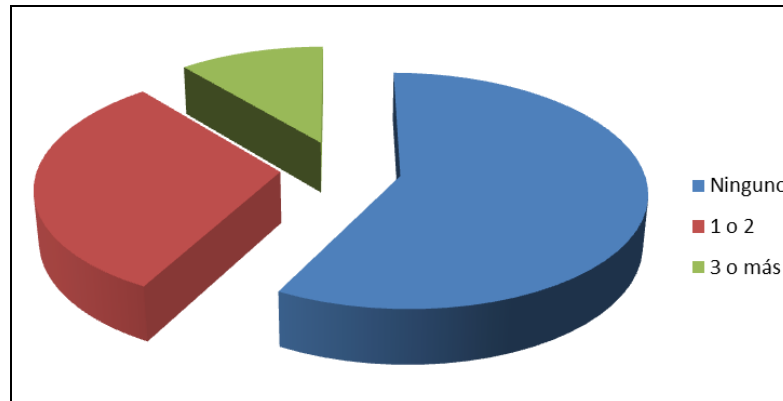


Figura 4.12. Distribución del número de focos de sangrado activo (spot sign) en la muestra.

Analizando las unidades Hounsfield (UH) de los spot sign en el 31,8% de los casos (43 pacientes) fue inferior a 180 UH frente al 18,5% (25 pacientes) que fue superior o igual a 180 UH (Fig. 4.13).

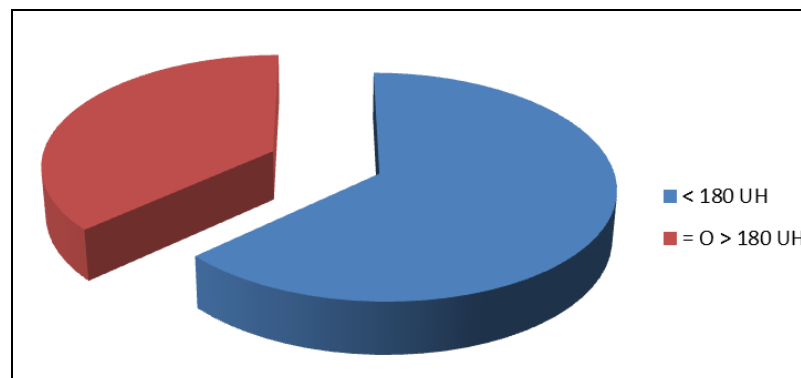


Figura 4.13 Densidad máxima en unidades Hounsfield (UH) del spot sign

Si atendemos al tamaño del spot sign, el 31,1% de los casos (42 pacientes) presentaron un spot sign inferior a 5mm y el 19,3% de los casos (26 pacientes) presentaron un spot sign con un tamaño igual o superior a 5 mm (Fig. 4.14).

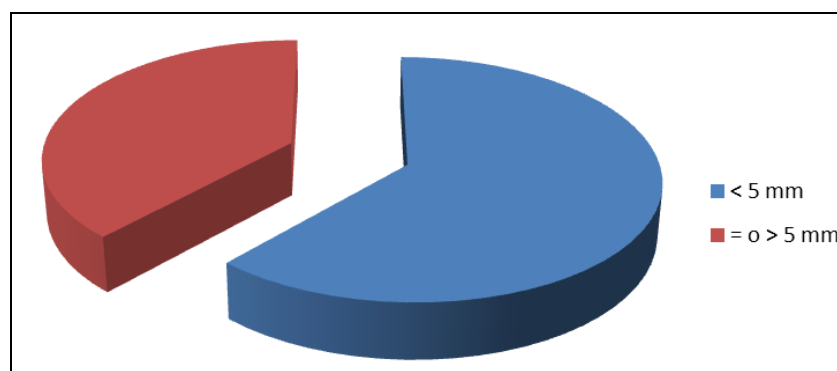


Figura 4.14. Tamaño en milímetros (mm) del spot sign.

4.3 Factores asociados a una incidencia aumentada de Spot sign

En el grupo de pacientes con spot sign, el número de focos de sangrado activo varió entre 1 y 4 (mediana: 1,68), con un tamaño que oscila entre 1 y 6 mm (mediana: 2 mm), y una atenuación en torno a 120-230 UH (mediana: 170 UH). En aquellos pacientes en que fue posible valorar el spot sign score, éste mostró un rango de 1 a 4, con una mediana de 1,5 (Tabla 1).

Tabla 1. Estadística descriptiva del spot sign en el grupo con sangrado activo

	MEDIANA	RANGO
Número	1,68	1-4
Tamaño (mm)	2	1-6
Densidad (UH)	170	120-230
Score	1,5	1-4

De cara a valorar la posible influencia de la **presión arterial** en la incidencia de spot sign entre los pacientes de nuestro estudio, hemos considerado como una presión arterial elevada aquellos que presentan una presión arterial sistólica (PAS) igual o superior a 180 mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD) igual o superior a 110 mmHg cifras registradas en el momento del ingreso en urgencias.

Primeramente se consideró la PAS y la PAD por separado observándose que (Tabla 2):

1. La incidencia del spot sign entre los pacientes con PAS igual o mayor 180 mmHg fue del 38,6%, frente al 30,8% de pacientes sin spot sign con una PAS mayor o igual a 180 mmHg ($p>0,05$).
2. La incidencia del spot sign entre los pacientes con una PAD igual o superior a 110 mmHg fue del 26,3%, frente al 17,9% de los pacientes sin spot sign con PAD igual o superior a 110 mmHg ($p>0,05$).

Spot sign \ PAS	PAS		P<0,05
	= o > 180 mmHg	< 180 mmHg	
SI	38,6%	61,4%	NO
NO	30,8%	69,2%	NO
Spot sign \ PAD	PAD		P<0,05
	= o > 110 mmHg	< 110 mmHg	
SI	26,3%	73,7%	NO
NO	17,9%	82,1%	NO

Tabla 2 Tabla de contingencia de la PAS y PAD consideradas por separado y su relación con el spot sign.

Seguidamente se consideró la PAS y la PAD en conjunto observándose que la incidencia del spot sign en pacientes con cifras de presión arterial iguales o superiores a 180/110 mmHg fue del 47,4%, frente al 38,5% de pacientes sin spot sign con cifras de presión arterial iguales o superiores a 180/110 mmHg ($p>0,05$) (ver tabla 3 y figura 4.15).

Spot sign \ PAS/PAD	PAS/PAD		P<0,05
	= o > 180/110 mmHg	< 180/110 mmHg	
SI	47,4%	52,6%	NO
NO	38,5%	61,5%	NO

Tabla 3 Tabla de contingencia de la PAS y PAD consideradas en conjunto y su relación con el spot sign.

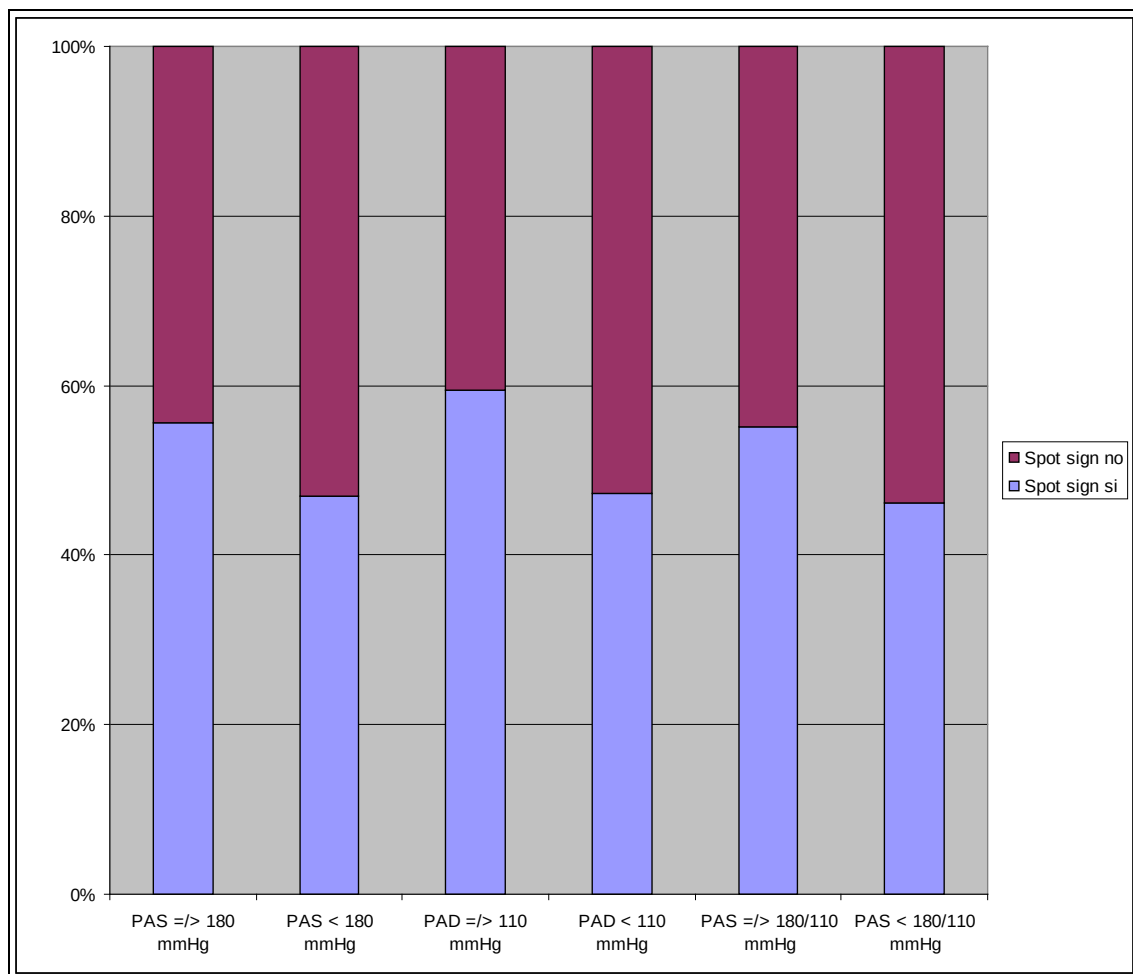


Figura 4.15 Representación gráfica en columna apilada al 100% de la incidencia del spot sign en función de la PAS y PAD valorados ambos de forma aislada y conjunta.

La presencia de **alteraciones de la coagulación** en los pacientes también se relacionó con modificaciones en la incidencia de spot sign. Así, agrupando a nuestros enfermos en función del INR (>2 ó ≤ 2) y del IP (<70 'o ≥ 70) se obtuvieron los siguientes hallazgos (Tabla 3 y Fig. 3.15):

1. El 83,3% de los pacientes con una $\text{INR} > 2$ presentaron spot sign, mientras que tan sólo el 30,5% de aquellos con una $\text{INR} \leq 2$ resultaron spot sign + ($p < 0,001$).
2. El 76% de los pacientes con un $\text{IP} < 70$ presentaron spot sign. En cambio, entre los pacientes con $\text{IP} \geq 70$, tan solo fueron positivos el 26,5% ($p < 0,001$).

Si analizamos ahora el spot sign score, en relación a los mismos subgrupos de pacientes, vemos que (Tabla 4 y y Fig. 4.16):

1. El 33,3% de pacientes con un INR>2 presentaron un score superior a 2, porcentaje que se redujo a la tercera parte (11%) en los pacientes con un INR≤2 (p=0,038).
2. Algo similar se observó al agrupar los pacientes en función del IP. Encontramos un score elevado (>2) en el 27% de los pacientes con un IP<70; porcentaje que se redujo a un 12% entre aquellos con un IP≥70 (p=0,038).

Tablas 4. Tabla de contingencia de las alteraciones en la coagulación monitorizadas mediante INR e IP como factor predisponente de spot sign elevados.

Spot Sign \ INR	> 2	≤ 2	Valor de p
SI	83,3%	30,5%	p<0,001
NO	16,7%	69,5%	p<0,001

Spot Sign \ IP	<70	=/≥ 70	Valor de p
SI	76%	26,5%	p<0,001
NO	24%	73,5%	p<0,001

Spot Score \ INR	> 2	≤ 2	Valor de p
Alto (3-4)	33,3%	11%	P<0,05
Bajo (≤ 2)	66,7%	89%	P<0,05

Spot Score \ IP	<70	=/≥ 70	Valor de p
Alto (3-4)	27%	12%	P<0,05
Bajo (≤ 2)	73%	88%	P<0,05

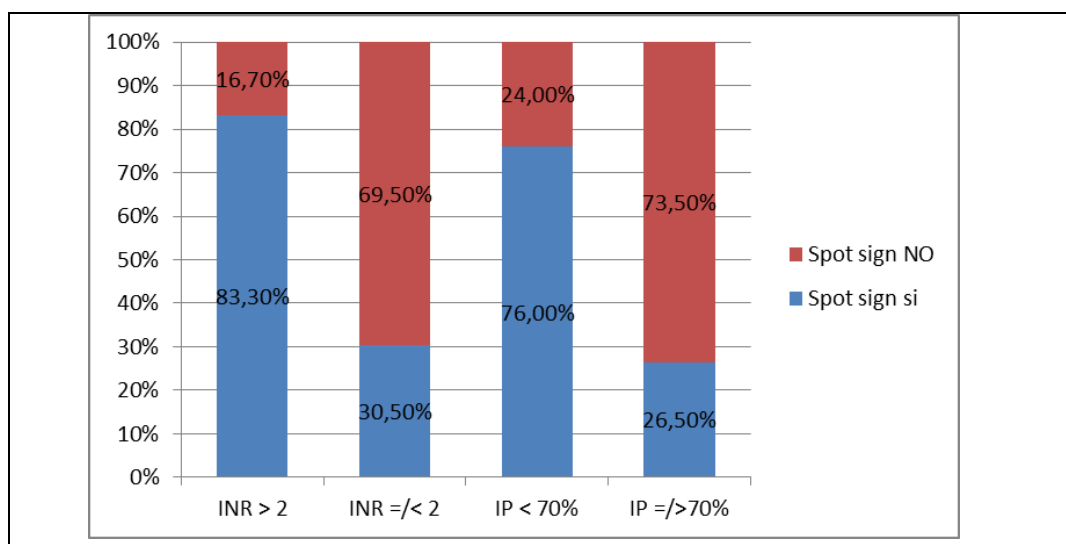


Figura 4.16 Representación gráfica de las alteraciones en la coagulación monitorizadas mediante INR e IP como factor predisponente de spot sign elevados.

Como resultado de la fuerte tendencia de presentar spot sign y spot sign scores elevados en pacientes con alteraciones de la coagulabilidad secundarias a tratamiento con **anticoagulantes orales**, se estudió de forma concomitante la mortalidad intrahospitalaria y la tasa de nuevas complicaciones en el TC control a las 24 horas en pacientes en tratamiento con acenocumarol frente a los no tratados (Tabla 5 y Fig. 4.17):

1. Entre los pacientes tratados con acenocumarol la presentación de nuevas complicaciones en el TC de control a las 24 horas (no presentes en estudio inicial) ocurrió en un 65% de los casos; frente al 43% entre pacientes no anticoagulados ($p=0,023$),
2. La mortalidad intrahospitalaria alcanzó el 54,1% entre los enfermos tratados con acenocumarol; cifra que se redujo al 35,7% en el caso de pacientes no anticoagulados ($p=0,049$).

ACO \	Nuevas Complicaciones en TC control	Mortalidad intrahospitalaria
SI	65%	54,1%
NO	43%	35,7%
Valor de P	$P<0,05$	$P<0,05$

Tabla 5. Tabla comparativa del grupo en tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) frente al grupo no tratado con ACO en cuanto a nuevas complicaciones en TC control a las 24 horas y mortalidad intrahospitalaria.

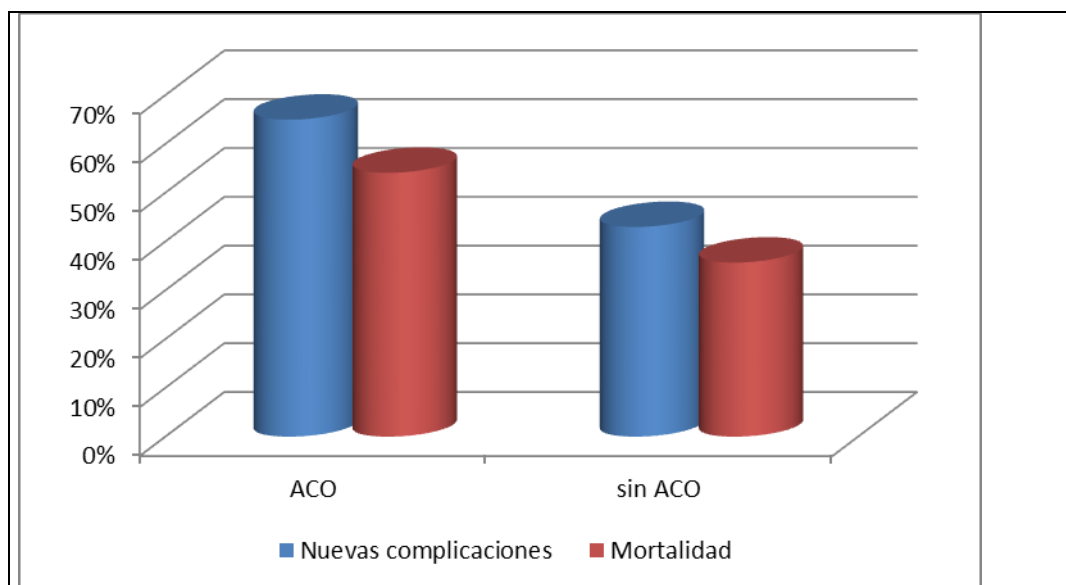


Figura 4.17. Representación gráfica del grupo en tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) frente al grupo no tratado con ACO en cuanto a nuevas complicaciones en TC control a las 24 horas y mortalidad intrahospitalaria.

Por último, también se tuvo en consideración el sexo, la hipertensión arterial, diabetes, glucemia en el momento del ingreso en urgencias, el volumen inicial del hematoma y el tiempo transcurrido desde inicio de la clínica a la realización de la primera exploración radiológica, sin encontrarse ninguna asociación estadísticamente significativa entre las mismas y una mayor incidencia de spot sign.

4.4 El spot sign y el spot sign score como predictores de mal pronóstico

Se comparó el grupo con spot sign frente al grupo que no presentaba spot sign en cuanto a: complicaciones presentes en el momento de realizarse la primera exploración, nuevas complicaciones en el TC cráneo control a las 24 horas, el crecimiento del hematoma y la mortalidad intrahospitalaria.

En cuanto a la incidencia de **complicaciones detectadas durante la exploración inicial** del enfermo, apenas hubo diferencia en función de que el paciente presentara o no spot sign. Así, entre los pacientes con spot sign la tasa de complicaciones iniciales alcanzó el 45,6%. Por otra parte, entre los pacientes sin spot sign, la cifra ascendió al 56,4%, sin que la diferencia alcanzase significación estadística ($p > 0,05$) (Tabla 6 y Fig. 4.18).

Complicaciones en TC	SI	NO
Spot sign +	45,6%	54,4%
Spot sign -	56,4%	43,6%
Valor de P	P>0,05	P>0,05

Tabla 6. Relación entre spot sign y presencia de complicaciones intracraneales en la exploración inicial

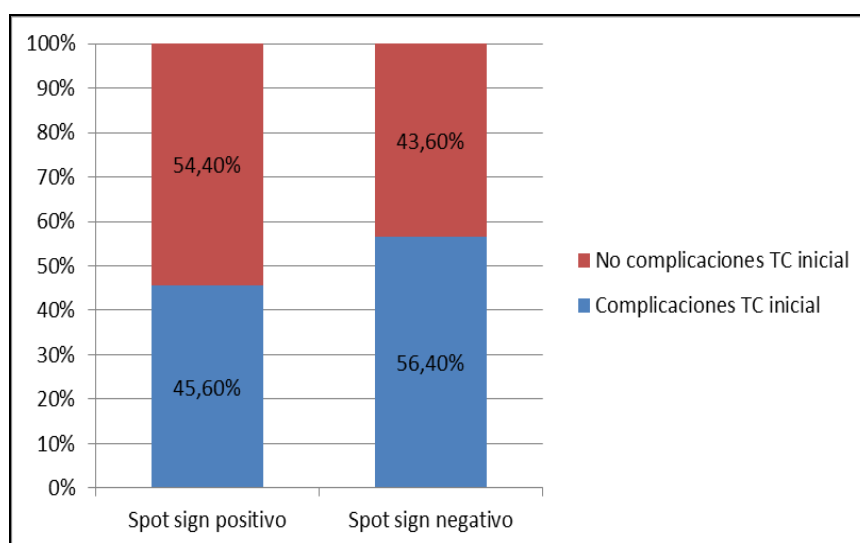


Figura 4.18. Representación gráfica de la relación entre el spot sign y las complicaciones intracraneales presentes en la exploración inicial.

En lo que respecta a la tasa de **nuevas complicaciones a las 24 horas** detectadas mediante exploración por TC cráneo, ésta fue significativamente mayor entre los pacientes con spot sign positivo (75,5% vs. 29,5%; $p<0,001$). Y ello teniendo en cuenta que hay una menor supervivencia en las primeras 24 horas entre los pacientes con spot sign (68,4% vs 78,2%; $p<0,001$) (Tabla 7 y Fig. 4.19).

Complicaciones en TC	SI	NO
Spot sign +	75,5%	24,5%
Spot sign -	29,5%	70,5%
Valor de P	P<0,001	P<0,001

Tabla 7. Relación entre spot sign positivo y presencia de complicaciones intracraneales a las 24 horas

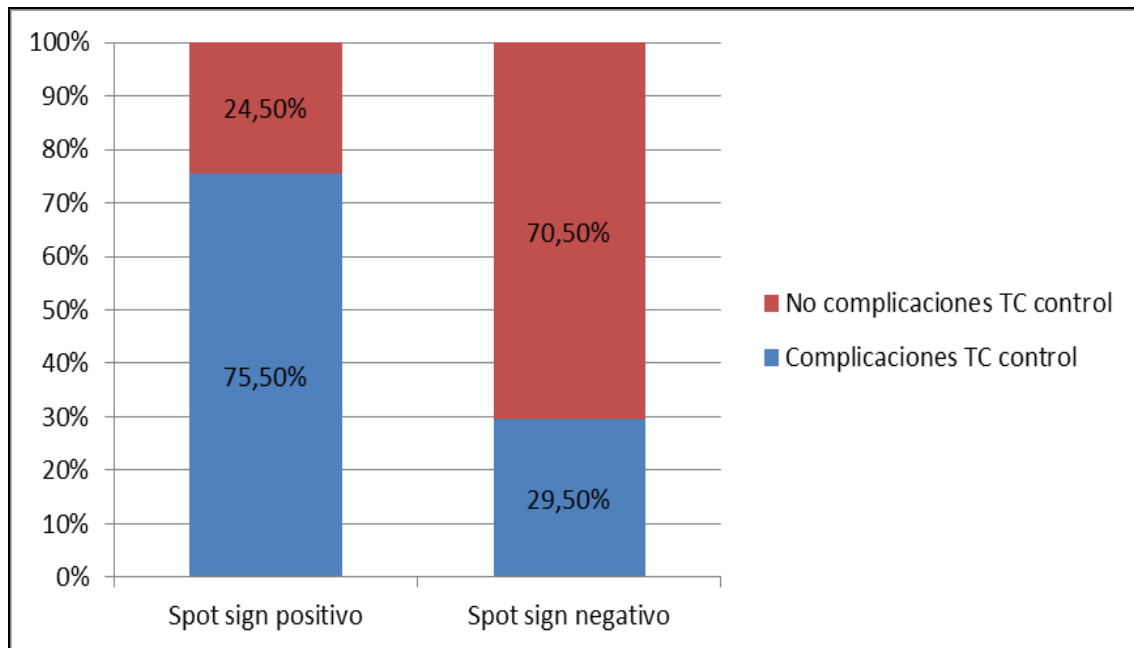


Figura 4.19. Representación gráfica de la relación entre el spot sign y las complicaciones intracraneales presentes en el TC de control

Si nos centramos en la evolución del hematoma, se objetivó **crecimiento** del mismo en un 44% de los pacientes con spot sign (64% si excluimos los fallecidos). En cambio, este fenómeno fue muy poco común entre los pacientes sin spot sign, no alcanzando el 8% del grupo (<10%, aun excluyendo fallecidos). Esta diferencia en frecuencia de crecimiento de hematoma fue significativa ($p < 0,001$) (Tabla 8 y Fig 4.20).

	Crecimiento hematoma	No crecimiento hematoma	Perdidas por exitus
Spot sign +	43,9%	24,6%	31,6%
Spot sign -	7,7%	70,5%	21,8%
Valor de P	$p < 0,001$	$p < 0,001$	n.s.

Tabla 8. Relación entre el spot sign y el crecimiento del hematoma en las primeras 24 horas.

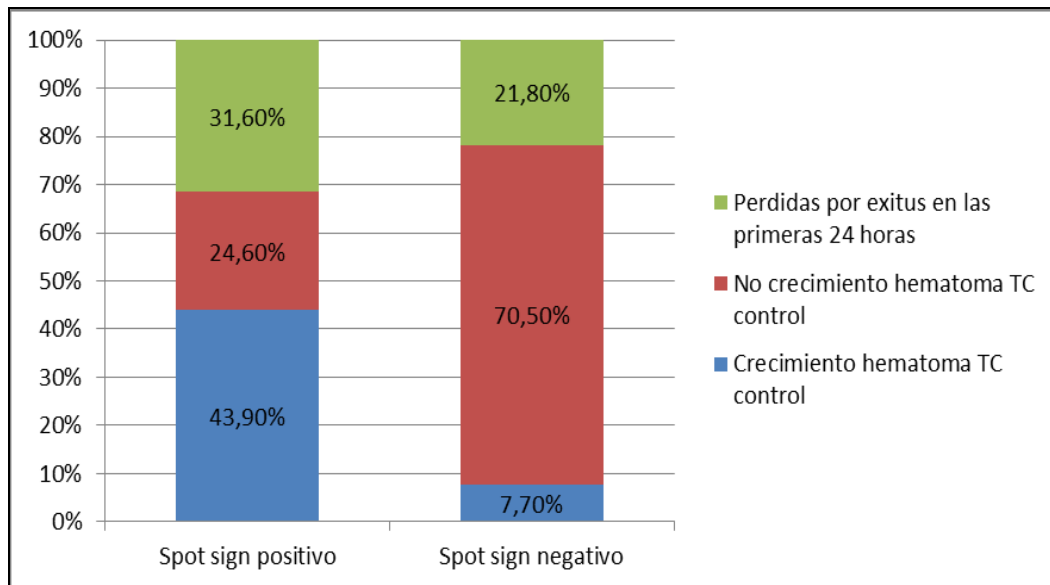


Figura 4.20. Representación gráfica de la relación entre el spot sign y el crecimiento del hematoma en las primeras 24 horas

Analizando la probabilidad de presentar crecimiento del hematoma y nuevas complicaciones al final de las primeras 24 horas en pacientes con spot sign, se calculó una odds ratio para ambos casos de 7,3 (I.C.: 95%; 3,4-16; $p < 0,001$).

En lo referente a la mortalidad intrahospitalaria, ésta fue del 51% entre los pacientes con spot sign, frente a un 33% entre los que no presentaron spot sign ($p = 0,04$), calculándose una odds ratio de riesgo de muerte en pacientes con spot sign de 2,1 (I.C.: 95%; 1,03- 4,2; $p < 0,042$).

Analizando la incidencia de nuevas complicaciones, se observó que éstas fueron mucho más frecuentes en aquellos pacientes con un spot sign score elevado (>2 puntos): 95% vs 40% ($p < 0,001$) (Fig. 4.21).

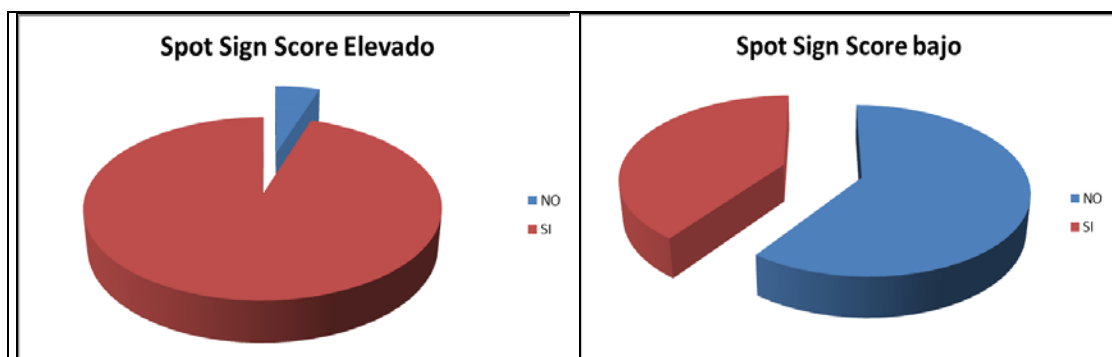


Figura 4.21. Representación gráfica de la aparición de nuevas complicaciones en el TC de control dependiendo del spot sign score

Siguiendo la comparación entre el grupo con spot sign score alto frente al grupo con spot sign score bajo, en el primero el hematoma presentó una gran tendencia a experimentar un crecimiento. Así, el 45,5% de todos los enfermos mostraron crecimiento del hematoma (teniendo en cuenta que el 50% del grupo con un score elevado murió durante las primeras 24 horas sin llegar al control); o lo que es lo mismo, tan sólo el 4% de los pacientes cursan con hematoma estable.

En cambio, tan sólo el 18,5% de los pacientes con un score bajo presentó crecimiento de su hematoma en el TC de control. O dicho en positivo, el 60% de los pacientes con Score bajo evolucionó con un hematoma estable, a pesar de que la mortalidad inicial en este subgrupo de pacientes es mucho menor (21%). La diferencia de comportamiento entre los dos subgrupos de pacientes en función del Score resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Fig 4.22).

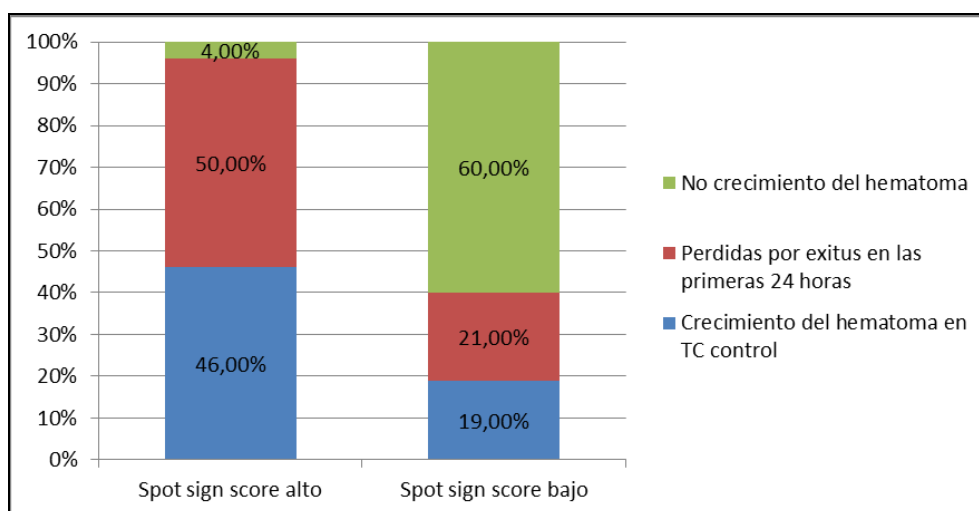


Figura 4.22. Representación gráfica del spot sign score y su relación con el crecimiento del hematoma durante las primeras 24 horas.

La odds ratio de presentar un angio score elevado (3 o 4 pts) y presentar crecimiento del hematoma y complicaciones asociadas, en ambos casos fue de 32 (I.C.: 95%; 4-244; $p < 0,001$).

También se describió una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria en el grupo con una puntuación spot sign score alta (77,3%) frente al grupo con una puntuación baja (33,6%) ($P < 0,001$) (Fig. 4.23). La odds ratio de presentar un spot sign score elevado y morir fue de 6,7 (I.C.: 95%; 2,3-19,6; $p < 0,001$).

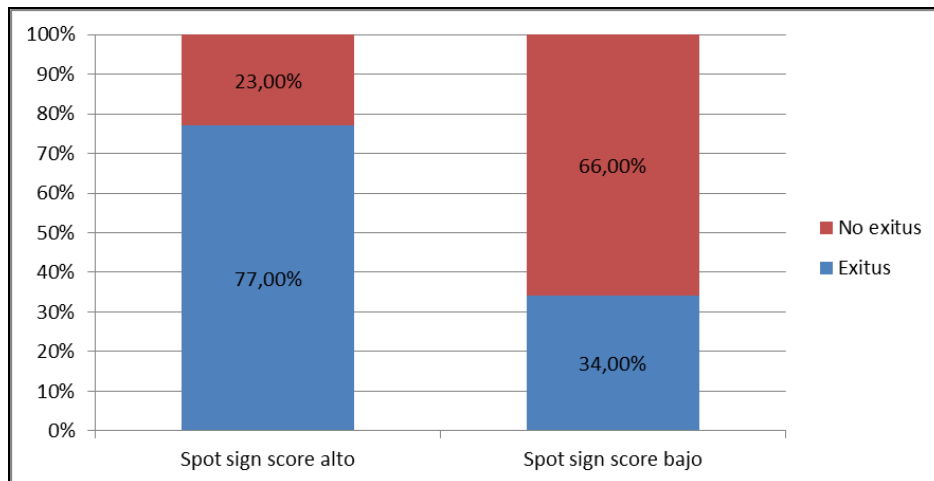


Figura 4.23. Representación gráfica del spot sign score y su relación con la mortalidad intrahospitalaria.

Por último, hay que considerar la posible relación entre el spot sign score y el crecimiento de volumen del hematoma. La mediana del volumen de crecimiento fue superior en el grupo Score elevado (>2) frente al grupo Score bajo (37 cc vs 12 cc; $p=0,009$), aunque no se evidenció una gran diferencia en el rango de incrementos observado en cada grupo: score elevado 15-120 cc vs. score bajo 1-100 cc (Fig. 4.24).

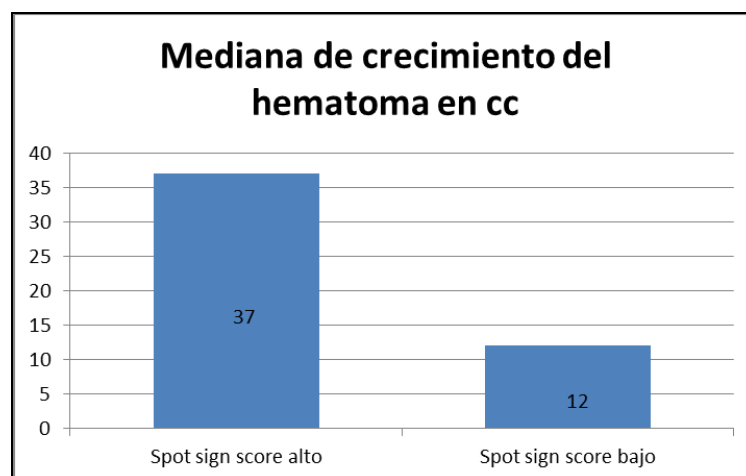


Figura 4.24. Representación gráfica del spot sign score y el volumen de crecimiento en centímetro cúbicos en función del grupo.

4.4.1. El Spot sign como prueba diagnóstica para la predicción de crecimiento del hematoma, nuevas complicaciones en el TC control y mortalidad intrahospitalaria

Demostrada la fuerte asociación entre el spot sign y el crecimiento del hematoma intraparenquimatoso, así como en el desarrollo de nuevas complicaciones y mortalidad asociada, se procedió a valorar la utilidad del spot

sign como herramienta diagnóstica para detectar aquellos casos con una elevada probabilidad de:

- 1) que el hematoma experimentase un crecimiento
- 2) se presentasen nuevas complicaciones intracraneales
- 3) acabar en éxitus.

4.4.1.1 Detección de hematomas intraparenquimatosos con riesgo de crecimiento

En la muestra estudiada, el spot sign presentó una sensibilidad (S) del 81% (67-95%, IC 95%) y una especificidad (E) del 80% (70-84%, IC 95%) a la hora de determinar un posible crecimiento del hematoma. Por lo tanto, podemos afirmar que esta prueba presenta una alta sensibilidad y especificidad.

Si nos centramos en el valor predictivo positivo (VPP) del spot sign, o dicho de otra forma, en la probabilidad de crecer cuando se obtiene un resultado spot sign positivo, obtuvimos un valor bajo de 64% (50%-80%, IC 95%). No obstante, el cociente de probabilidad positivo fue de 4 (2,41-6,54, IC 95%), lo que indica una probabilidad 4 veces superior de crecimiento del hematoma en pacientes con spot sign frente a los pacientes sin spot sign.

Se obtuvo un valor predictivo negativo (VPN) alto de un 90% (83%-98%, IC 95%), por lo que un resultado spot sign negativo indica una probabilidad aproximada de un 90% de que el hematoma permanezca estable en cuanto a volumen.

SPOT SIGN	Crecimiento del hematoma
Sensibilidad	81%(67-95%, IC 95%)
Especificidad	80%(70-84%, IC 95%)
Valor predictivo +	64%(49-79%, IC 95%)
Valor predictivo -	90%(83-98%, IC 95%)
Cociente de probabilidad +	4 (2,41-6,54, IC 95%)
Cociente de probabilidad -	0,24(0,12-0,5 IC95%)

Tabla 9. Valoración del spot sign como herramienta diagnóstica en relación al crecimiento de los hematomas.

Queda demostrada la utilidad del spot sign como herramienta diagnóstica a la hora de discernir aquellos hematomas que crecerán, respecto a los que permanecerán estables en el tiempo en cuanto a volumen.

4.4.1.2. Detección de hematomas intraparenquimatosos con riesgo de desarrollar nuevas complicaciones

La sensibilidad y especificidad del spot sign para detectar aquellos casos en los que se desarrollarán nuevas complicaciones en las primeras 24 horas fue significativamente menor (en comparación con su capacidad para detectar el crecimiento o no de los mismos) con una sensibilidad del 65% (54-77%, IC 95%) y una especificidad (E) del 75% (64-87%, IC 95%).

Sin embargo, el valor predictivo positivo del spot sign a la hora de determinar los casos que realmente desarrollarán nuevas complicaciones en las primeras 24 horas fue relativamente alto con un 75% (64%-87%, IC 95%). Por contrapartida, presentó un valor predictivo negativo (VPN) bajo de un 65% (54%-77%, IC 95%).

No obstante, se obtuvieron unos cocientes de probabilidad óptimos siendo el positivo de 2,65 (1,6-4,3, IC 95%) lo que indicaría que los pacientes con spot sign presentaron una probabilidad 2,65 veces superior de presentar nuevas complicaciones en el TC de control si los comparamos con respecto al grupo spot sign negativo.

SPOT SIGN	Desarrollo de nuevas complicaciones
Sensibilidad	65%(54-77%, IC 95%)
Especificidad	75%(64-87%, IC 95%)
Valor predictivo +	75%(64-87%, IC 95%)
Valor predictivo -	65%(54-77%, IC 95%)
Cociente de probabilidad +	2,65 (1,6-4,3, IC 95%)
Cociente de probabilidad -	0,47(0,3-0,66, IC 95%)

Tabla 10. Valoración del spot sign como herramienta diagnóstica en la detección del desarrollo de nuevas complicaciones a las 24 horas.

4.4.1.3. Detección de casos con elevada probabilidad de exitus intrahospitalario

La sensibilidad y especificidad del spot sign de cara a discriminar aquellos pacientes que fallecerán durante su ingreso, fue marcadamente baja con una sensibilidad (S) del 53% (40-66%, IC 95%) y una especificidad (E) del 65% (55-75%, IC 95%).

También fue bajo el valor predictivo positivo (VPP), que justo alcanzó el 51% (38-64%, IC 95%); mientras que, por contrapartida, el valor predictivo negativo (VPN) fue del 76,5% (56-77%, IC 95%).

Por tanto, es manifiesto el valor predictivo negativo del spot sign; de tal forma que el 76,5% de los pacientes con spot sign negativo no fallecieron durante su ingreso hospitalario.

SPOT SIGN	Mortalidad intrahospitalaria
Sensibilidad	53%(40-66%, IC 95%)
Especificidad	65%(55-75%, IC 95%)
Valor predictivo +	51%(38-64%, IC 95%)
Valor predictivo -	76%(56-77%, IC 95%)
Cociente de probabilidad +	1,5 (1,02-2,22, IC 95%)
Cociente de probabilidad -	0,7 (0,53-1, IC 95%)

Tabla 11. Valoración del spot sign como herramienta diagnóstica en la detección de la mortalidad intrahospitalaria.

4.4.2. El papel de un Spot sign score elevado a la hora de determinar la evolución del hematoma durante las primeras 24 horas, desarrollo de nuevas complicaciones intracraneales y la mortalidad intrahospitalaria.

A la hora de realizar el estudio del spot score como herramienta diagnóstica se consideraron dos grupos de pacientes:

- El primero con un spot sign score elevado (3 o 4 puntos en la escala de Delgado Almandoz), y por tanto de elevado riesgo
- El segundo grupo constituido por pacientes con un spot sign score bajo (≤ 2), y por tanto de bajo riesgo.

En la muestra estudiada, el spot score elevado se caracterizó por su elevado valor predictivo positivo así como por su alto cociente de probabilidad positivo.

Su elevado VPP y cociente de probabilidad positivo indicó una elevadísima probabilidad en pacientes con un score alto de que sus hematomas incrementen su volumen, se compliquen en las primeras horas o fallezcan durante su ingreso hospitalario.

Por tanto, el spot sign score aportó un valor añadido al simple estudio de la presencia o ausencia de spot sign, catalogando a los pacientes en dos subgrupos de elevado o bajo riesgo, con el objeto de determinar el riesgo de experimentar una expansión del hematoma, el desarrollo de complicaciones durante el ingreso y la posibilidad de éxitus con una alta fiabilidad (Tabla 12).

Spot Sign Score elevado	Crecimiento	Nuevas complicaciones	Mortalidad intrahospitalaria
Sensibilidad	32%(16-49%, IC 95%)	32%(21-43%, IC 95%)	31%(19-43%, IC 95%)
Especificidad	99%(96-100%, IC95%)	99%(96-100%, IC 95%)	94%(88-99%, IC 95%)
Valor predictivo +	91%(74-100%, IC95%)	96%(87-100%, IC 95%)	77%(60-95%, IC 95%)
Valor predictivo -	76%(68-85%, IC 95%)	60%(51-69%, IC 95%)	66%(58-75%, IC 95%)
Cociente de probabilidad +	23 (3-166, IC 95%)	28 (3-158,62, IC 95%)	5 (1,94-12,61, IC 95%)
Cociente de probabilidad -	0,69(0,54-0,8 IC95%)	0,63(0,6-0,8, IC 95%)	0,74 (0,61-0,89, IC 95%)

Tabla 12. Valoración del spot sign score elevado como herramienta diagnóstica en la evolución del hematoma en las primeras 24 horas

4.4.3. El Spot sign como predictor de crecimiento del hematoma y nuevas complicaciones en pacientes con hematomas cerebrales espontáneos secundarios a malformaciones vasculares.

Si bien el objetivo del estudio no era la valoración del spot sign en un contexto de malformaciones, se intentó valorar la precisión como herramienta diagnóstica del spot sign en pacientes con malformaciones vasculares. No obstante, los resultados obtenidos fueron meramente descriptivos dado el reducido número de pacientes de estas características (de 135 casos solo 6 pacientes presentaron aneurismas cerebrales y 2 pacientes malformaciones arteriovenosas).

El resultado se expone en la tabla 12. En aquellas hemorragias cerebrales espontáneas secundarias a malformaciones el spot sign demostró

una sensibilidad diagnóstica baja; si bien el resultado obtenido pudo ser meramente debido al azar.

Spot Sign en malformaciones vasculares	Crecimiento	Nuevas complicaciones
Sensibilidad	43% (6-70%, IC 95%)	43%(6-70%, IC 95%)
Especificidad	100%(100-100%, IC95%)	100%(100-100%, IC 95%)
Valor predictivo +	No valorable	No valorable
Valor predictivo -	57% (30-70%, IC 95%)	57%(30-70%, IC 95%)
Razón verosimilitud +	1 (1-1, IC 95%)	1 (1-1, IC 95%)
Razón verosimilitud -	0,2(-0,15-0,55 IC95%)	0,2(-0,15-0,55, IC 95%)

Tabla 13. El spot sign en las malformaciones vasculares

4.5 Implicaciones de la anticoagulación y de la antiagregación plaquetaria en la presencia del spot sign, número de spot sign, densidad del spot sign y el tamaño del spot sign

Dentro de los pacientes con hematoma cerebral intraparenquimatoso espontáneo se analizó el subgrupo de los anticoagulados en lo referente a presencia de spot sign, número de spot sign que presentan, densidad del spot sign y el tamaño del mismo.

Se observó una **incidencia de spot sign** en el 81,1% de los pacientes anticoagulados frente al 17,9% de los pacientes antiagregados y frente 31,4% de los pacientes no anticoagulados – ni antiagregados, resultado que alcanzó la significación estadística ($p<0,0001$). (Tabla 14)

Spot sign	Anticoagulados	Antiagregados	No anticoagulados, ni antiagregados
Si	81,1%	17,9%	31,4%
No	18,9%	82,1%	68,6%
Valor de P	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$

Tabla 14. Incidencia del spot sign en los pacientes anticoagulados, antiagregados y no tratados.

Se observó que los pacientes anticoagulados tienen un mayor **número de spot sign** que los antiagregados y frente a los que no se encuentran antiagregados, ni anticoagulados ($p<0,0001$) (Tabla 15). De tal forma que:

- En los anticoagulados el 21,6% presentó 3 o más spot signs, el 59,5% 1 o 2 spot sign y tan solo el 18,9% no presento ninguno ($p<0,0001$).
- En los antiagregados el 7,1% presentó 3 o más spot sign, un 10,7% presentó 1 o 2 spot signs y el 82,1% ningún spot sign ($p<0,0001$).
- En el grupo no anticoagulado – ni antiagregado el 7,1% presentó 3 o más spot sign, un 24,3% 1 o 2 spot sign y el 68,6% ningún spot sign ($p<0,0001$).

Nº Spot sign	Anticoagulados	Antiagregados	No anticoagulados, ni antiagregados
Ninguno	18,9%	82,1%	68,6%
1 o 2	59,5%	10,7%	24,3%
3 o más	21,6%	7,1%	7,1%
Valor de P	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$

Tabla 15. Número de spot sign en los pacientes anticoagulados, antiagregados y no tratados.

Se observo que los pacientes anticoagulados tienen un spot sign de mayor **densidad en Unidades Hounsfield (UH)** que los antiagregados y frente a los que no se encuentran antiagregados, ni anticoagulados ($p=0,021$) (Tabla 16). De tal forma que:

- En los anticoagulados el 46,4% presentó una densidad >180 UH, el 35,7% una densidad de 120-179 UH y el 17,9% una densidad < 120 UH ($p=0,021$).
- En los antiagregados el 30% presentó una densidad >180 UH, el 10% una densidad de 120-179 UH y el 60% una densidad < 120 UH ($p=0,021$).
- En el grupo no anticoagulado – ni antiagregado el 30% presentó una densidad >180 UH, el 13,3% una densidad de 120-179 UH y el 56,7% una densidad < 120 UH ($p=0,021$).

Densidad UH Spot sign	Anticoagulados	Antiagregados	No anticoagulados, ni antiagregados
< 120 UH	17,9%	60%	56,7%
120-179 UH	35,7%	10%	13,3%
Mayor 180 UH	46,4%	30%	30%
Valor de P	$P=0,021$	$P=0,021$	$P=0,021$

Tabla 16. Densidad en Unidades Hounsfield (UH) del spot sign en los pacientes anticoagulados, antiagregados y no tratados.

En cuanto al tamaño del spot sign no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de los anticoagulados frente al resto ($p=0,8$).

Concluimos por tanto, que si el grupo de anticoagulados tienen mayor número de spot sign y mayor densidad en UH, también tendrán un mayor spot sign score en la angio-CT ($p<0,0001$) (Tabla 17). De tal forma se observó que:

- En los anticoagulados el 10,8% presentó un spot sign score de 4, el 21,6% un spot sign score de 3, un 13,5% un spot sign score de 2, un 24,3% un spot sign score de 1 y un 29,7% un spot sign score de 0 (ausencia de spot sign o presencia de spot sign solo en fase tardía).
- En los antiagregados el 3,6% presentó un spot sign score de 4, el 7,1% un spot sign score de 3, un 3,6% un spot sign score de 2, un 3,6% un spot sign score de 1 y un 82,1% un spot sign score de 0 (ausencia de spot sign o presencia de spot sign solo en fase tardía).
- En el grupo no anticoagulado – ni antiagregado el 5,7% presentó un spot sign score de 4, el 4,3% un spot sign score de 3, un 7,1% un spot sign score de 2, un 2,9% un spot sign score de 1 y un 80% un spot sign score de 0 (ausencia de spot sign o presencia de spot sign solo en fase tardía).

Score Spot sign	Anticoagulados	Antiagregados	No anticoagulados, ni antiagregados
0	29,7%	82,1%	80%
1	24,3%	3,6%	2,9%
2	13,5%	3,6%	7,1%
3	21,6%	7,1%	4,3%
4	10,8%	3,6%	5,7%
Valor de P	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$

Tabla 17. Distribución del spot sign score en los pacientes anticoagulados, antiagregados y no tratados.

4.6 Factores de riesgo en el estudio que tienen implicación en el crecimiento, aparición de nuevas complicaciones a las 24 horas en la TC cráneo de control y en la mortalidad intrahospitalaria.

Para las variables resultado de crecimiento hematoma a las 24 horas, aparición de nuevas complicaciones intracraneales en la TC control a las 24 horas y mortalidad intrahospitalaria se analizaron mediante regresión logística bivariante y multivariante los siguientes posibles factores de riesgo:

Sexo	PAS urgencia = o > 180 mmHg
Hipertensión arterial	PAD urgencia = o > 110 mmHg
Diabetes Mellitus	PA urgencia = o > 180/110 mmHg
Anticoagulantes orales ACO	Glucemia urgencia
Volumen inicial hematoma	Presencia spot sign
	Spot sign score alto (>2)

A) En cuanto **al crecimiento del hematoma** el análisis estadístico demostró que el IP inferior a 70%, el INR>2, la presencia de spot sign y un spot sign score alto (>2) eran factores de riesgo de crecimiento del hematoma calculándose las siguientes Odds ratio (OR):

- INR> 2 o IP inferior a 70%: OR 2,471 (I.C 95% 1,142-5,347) (p<0,022).
- Presencia de spot sign: OR 7,3 (I.C.: 95%; 3,4-16; p<0,001).
- Spot sign score alto (>2): OR 32 (I.C.: 95%; 4-244; p<0,001).

CRECIMIENTO	Valor p	Nivel significación	Odds ratio (OR)	OR inf. 95%	OR sup. 95%
Regresión logística univariante					
IP	0,022	SI (p<0,05)	2,471	1,142	5,347
INR	0,022	SI (p<0,05)	2,471	1,142	5,347
SPOT SIGN	0,001	SI (p<0,01)	7,3	3,4	16
SPOT SCORE	0,001	SI (p<0,01)	32	4	244

Tabla 18. Factores de riesgo de crecimiento del hematoma a las 24 horas demostrados en el análisis de regresión logística univariante.

En el análisis logístico multivariante de los anteriores se obtuvo como resultado que el **spot sign** es un factor de riesgo independiente ($p < 0,0001$).

CRECIMIENTO	Coef.	Error típ.	Chi ² Wald	Valor p	Nivel significación	Odds ratio (OR)	OR inf. 95%	OR sup. 95%
Regresión logística multivariante								
IP	-1,168	1,398	0,698	0,403	NO	0,311	0,020	4,818
INR	-0,892	1,290	0,478	0,489	NO	0,410	0,033	5,132
SPOT SIGN	2,758	0,665	17,206	0,000	SI $p < 0,01$	15,769	4,284	58,046
SPOT SCORE	2,036	1,146	3,158	0,07	NO pero casi ($p < 0,1$)	7,658	0,811	72,318

Tabla 19. Factores de riesgo independientes de crecimiento del hematoma a las 24 horas demostrados en el análisis de regresión logística multivariante.

B) En cuanto a las **nuevas complicaciones intracraneales a las 24 horas** el análisis estadístico demostró que la PAD, ACO, la presencia de spot sign y un spot sign score alto (>2) eran factores de riesgo de crecimiento del hematoma calculándose los siguientes Odds ratio (OR):

- Anticoagulantes orales: OR 2,46 (IC 95% 1,12-5,39; $p = 0,0244$)
- PAD aislada = o > 110 mmHg: OR 2,39 (IC 95% 1,04-5,5) ($p = 0,04$).
- Presencia de spot sign: OR 7,3 (I.C.: 95%; 3,4-16; $p < 0,001$).
- Spot sign score alto (>2): OR 32 (I.C.: 95%; 4-244; $p < 0,001$).

COMPLICACIONES CONTROL 24 HORAS	Valor p	Nivel significación	Odds ratio (OR)	OR inf. 95%	OR sup. 95%
Regresión logística univariante					
PAD AISLADA	0,04	SI ($p < 0,05$)	2,39	1,04	5,5
ACO	0,0244	SI ($p < 0,05$)	2,46	1,12	5,39
INR	0,076	NO pero casi ($p < 0,1$)	2,132	0,924	4,919
SPOT SIGN	0,001	SI ($p < 0,01$)	7,345	3,384	15,942
SPOT SCORE	0,001	SI ($p < 0,01$)	31,733	4,122	244,326

Tabla 20. Factores de riesgo de complicaciones intracraneales en el control a las 24 horas demostrados en el análisis de regresión logística univariante.

Después de realizar el análisis logístico multivariante se obtuvo como resultado que el **spot sign** es el único factor de riesgo independiente ($p<0,0001$) en la presentación de nuevas complicaciones intracraneales en la TC cráneo de control a las 24 horas.

COMPLICACIONES CONTROL 24 HORAS	Coef.	Error típ.	Chi ² Wald	Valor p	Nivel significación	Odds ratio (OR)	OR inf. 95%	OR sup. 95%
Regresión logística multivariante								
PAD AISLADA	0,497	1,034	0,231	0,630	NO	1,644	0,217	12,467
ACO	0,063	1,189	0,004	0,950	NO	1,065	0,103	10,954
INR	-0,922	1,278	0,521	0,470	NO	0,398	0,032	4,867
SPOT SIGN	3,365	0,923	13,286	0,000	SI ($p<0,01$)	28,945	4,739	176,803
SPOT SCORE	0,846	0,769	1,210	0,271	NO	2,331	0,516	10,529

Tabla 21. Factores de riesgo independientes de complicaciones intracraneales a las 24 horas demostrados en el análisis de regresión logística multivariante.

C) En cuanto a **mortalidad intrahospitalaria** el análisis estadístico demostró que el sexo, hipertensión, PAD aislada, PAS/PAD conjunto, ACO, IP inferior a 70%, INR>2, la presencia de spot sign y un spot sign score alto (>2) eran factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria calculándose los siguientes Odds ratio (OR):

- Sexo: OR 2,653 (IC 95% 1,197-5,876; $p=0,016$)
- Hipertensión arterial: OR 2,822 (IC 95% 1,284-6,201; $p=0,01$)
- Anticoagulantes orales: OR 2,2 (IC 95% 1,04-4,76; $p=0,04$)
- TAD aislada igual o superior a 110 mmHg: OR 2,54 (IC 95% 1,1-5,87; $p=0,0297$).
- Presión arterial conjunta igual o superior a 180/110 mmHg: OR 2,36 (IC 95% 1,16 a 4,8; $p=0,0172$)
- IP inferior a 70%: OR 2,471 (I.C 95% 1,142-5,347; $p<0,022$).
- Presencia de spot sign: OR 2.071 (I.C 95% 1,03-4,175; $p=0,042$).
- Spot sign score alto (>2): OR 6,7 (I.C 95% 2,3-19,579; $p<0,0001$).

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA	Valor p	Nivel significación	Odds ratio (OR)	OR inf. 95%	OR sup. 95%
Regresión logística univariante					
SEXO	0,016	SI (p<0,05)	2,653	1,197	5,876
HIPERTENSIÓN	0,01	SI (p=0,01)	2,822	1,284	6,201
VOLUMEN INICIAL DEL HEMATOMA	0,078	NO pero al limite (p<0,1)	1,511	0,955	2,391
PAD AISLADA	0,0297	SI (p<0,05)	2,54	1,1	5,87
PAS/PAD (Conjunto)	0,0172	SI (p<0,05)	2,36	1,16	4,8
IP	0,022	SI (p<0,05)	2,471	1,142	5,347
ACO	0,04	SI (p<0,05)	2,2	1,04	4,76
SPOT SIGN	0,042	SI (p<0,05)	2,071	1,028	4,175
SPOT SCORE	0,000	SI (p<0,01)	6,711	2,3	19,579

Tabla 22. Factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria demostrados en el análisis de regresión logística univariante.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante obteniendo como factores de riesgo independientes **el spot sign score alto (>2)** (p=0,002), el **IP < 70%** (p=0,036) y como marcador de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria el **sexo** (p=0,002).

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA	Coef.	Error típ.	Chi ² Wald	Valor p	Nivel significación	Odds ratio (OR)	OR inf. 95%	OR sup. 95%
Regresión logística multivariante								
SEXO	1,424	0,460	9,569	0,002	SI (p<0,01)	4,153	1,69	10,24
HIPERTENSIÓN	1,233	1,196	1,062	0,303	NO	3,430	0,329	35,768
PAD AISLADA	0,096	0,664	0,021	0,885	NO	1,101	0,300	4,047
PAS/PAD (Conjunto)	1,625	1,030	2,489	0,115	NO	5,078	0,674	38,237
IP	1,939	0,924	4,402	0,036	SI (p<0,05)	6,950	1,136	42,520
ACO (Acenocumarol)	-0,486	0,917	0,281	0,596	NO	0,615	0,102	3,710
SPOT SIGN	-0,278	0,507	0,300	0,584	NO	0,758	0,281	2,045
SPOT SCORE	2,080	0,678	9,424	0,002	SI (p<0,01)	8,005	2,121	30,207

Tabla 23. Factores de riesgo independientes de mortalidad intrahospitalaria demostrados en el análisis de regresión logística multivariante.

4.7 El tratamiento hemostático con prothromplex – factores de coagulación y antihipertensivos IV de forma agresiva según criterios del estudio INTERACT en pacientes con spot sign.

Básicamente, en la muestra estudiada hay dos grupos principales de pacientes: pacientes tratados con anticoagulantes orales (acenocumarol) y pacientes con cifras de presión arterial elevada presentando o no el diagnóstico de hipertensión arterial.

Cuando se empezó a realizar el estudio en el hospital, la estrategia terapéutica en pacientes con hematoma intraparenquimatoso por ACO era la administración de vitamina K, para revertir la situación de anticoagulación y en hematomas secundarios a hipertensión arterial tratamiento con fármacos antihipertensivos con el objetivo de conseguir una reducción conservadora de las cifras de presión arterial, es decir, alcanzar unas cifras de presión arterial sistólica de 180 mmHg o cifras de presión arterial media de 130 mmHg según la guía clínica estandarizada de 1999 de la “American Heart Association”.

Tras unos meses de aplicar este protocolo, y al comprobar que el sangrado activo o spot sign se correlacionaba con mayor riesgo de crecimiento del hematoma y a una mayor tasa de complicaciones, los clínicos por iniciativa propia adaptaron su protocolo de la siguiente forma:

1) Se añadió la administración endovenosa de factores de coagulación (plasma fresco o Prothromplex) para el manejo de pacientes anticoagulados oralmente y con datos de sangrado activo en angio-CT. La razón principal fue que los factores protrombóticos revierten la anticoagulación en 30 minutos tras su administración IV, mientras que la vitamina K tarda 12 horas en producir ese efecto (tiempo durante el cual existe alto riesgo de expansión del hematoma).

2) En pacientes con cifras de presión arterial elevadas (PAS > 150 mmHg) y con sangrado activo – spot sign manejo agresivo de las cifras de presión arterial aplicando criterios del ensayo clínico INTERACT con el objeto de reducir la presión arterial sistólica a 140 mmHg (nunca por debajo de 130 mmHg por riesgo de hipoperfusión cerebral) en 1 hora manteniendo dichas cifras durante una semana y en caso de ausencia de sangrado activo – ausencia de spot sign manejo conservador reduciendo las cifras de presión arterial de forma paulatina hasta una presión arterial sistólica de 180 mmHg.

3) En pacientes con spot sign – sangrado activo contraindicar la evacuación quirúrgica de hematomas cerebrales que, por lo demás, presentaban indicación de cirugía.

Se compararon los pacientes spot sign positivos tratados específicamente (hemostasia con factores de coagulación y uso de antihipertensivos vía intravenosa con manejo agresivo de cifras de presión arterial) que en total fueron 5 pacientes frente a los pacientes spot sign positivos tratados de forma convencional (Vit K exclusivamente y uso de antihipertensivos con manejo conservador de cifras de presión arterial) que en total fueron 2 pacientes, en lo referente a: **crecimiento del hematoma, nuevas complicaciones en el control a las 24 horas y mortalidad intrahospitalaria.**

Si bien la **tasa de crecimiento del hematoma** fue del 44% (11 pacientes) tanto en los tratados específicamente como en los tratados de forma convencional, la tasa de mortalidad en las primeras 24 horas (antes del control por TC de las 24 horas) fue menor en el grupo de tratados específicamente (12%;3 pacientes), en comparación con la tasa del grupo de tratados de forma convencional (47%;15 pacientes), de tal forma que la diferencia observada alcanzó significación estadística ($p=0,002$) (Tabla 24 y Fig. 3.24).

Tabla 24 Evolución del tamaño del hematoma en relación al tipo de tratamiento

Crecimiento hematoma 24 horas	Tratados específicamente	Tratados convencionalmente
SI	44%	43,80%
NO	44%	9,40%
<i>Excluidos por exitus</i>	12%	46,90%

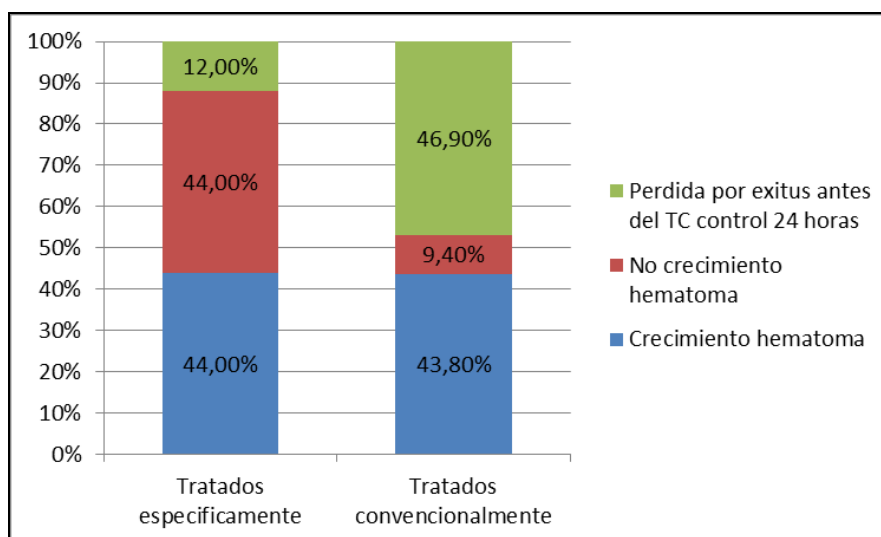


Figura 3.24. Representación gráfica de pacientes con spot sign tratados o no tratados de forma específica y su evolución en cuanto a crecimiento del hematoma.

La **tasa de complicaciones en el control a las 24 horas** del grupo de tratados de forma específica fue del 56% (14 de 25 pacientes), frente al 90,6% (29 de 32 pacientes) de los tratados convencionalmente, alcanzándose significación estadística ($p=0,003$) (Tabla 25 y Fig. 3.25), dichas complicaciones radiológicas fueron: invasión ventricular, herniación cerebral, hematoma subdural o combinación de las anteriores.

Nuevas complicaciones tras 24 horas	Tratados específicamente	Tratados convencionalmente
SI	56%	90,6%
NO	44%	9,40%

Tabla 25 tasa de complicaciones en el control a las 24 horas en pacientes con spot sign tratados de forma específica con respecto a los no tratados de forma específica

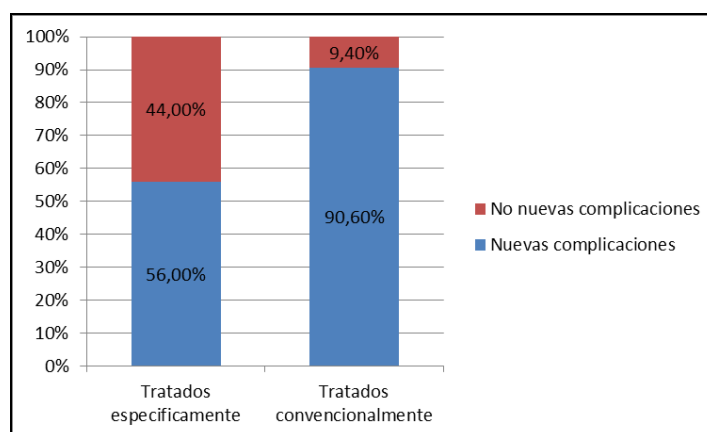


Figura 3.25. Representación gráfica de la tasa de complicaciones en el control a las 24 horas en pacientes con spot sign tratados de forma específica con respecto a los no tratados de forma específica

La **tasa de mortalidad intrahospitalaria** en los tratados específicamente fue de aproximadamente un 40%, frente al 60% de los tratados convencionalmente, sin que esta diferencia alcanzara significación estadística (Fig. 3.26).

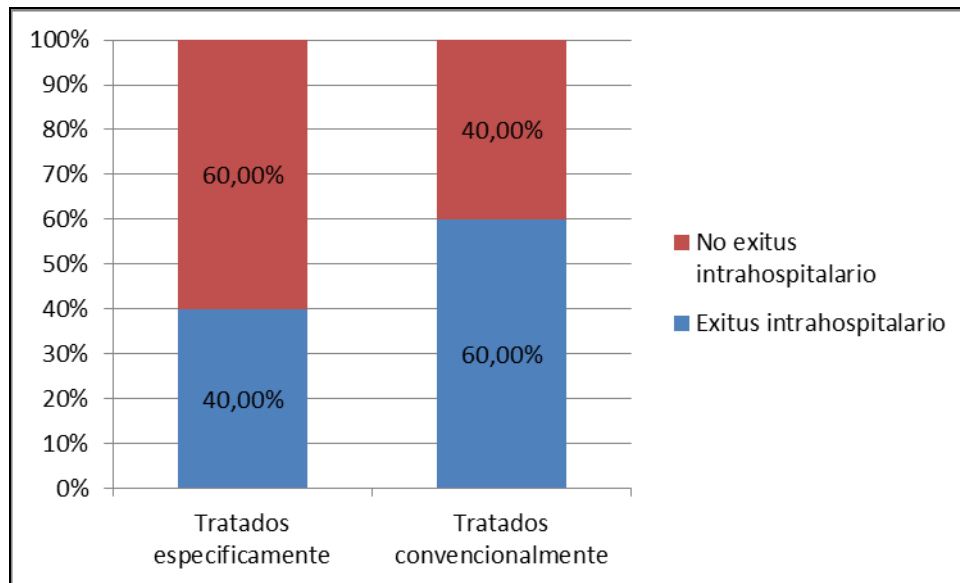


Figura 3.26. Representación gráfica de la tasa de mortalidad intrahospitalaria en el control a las 24 horas en pacientes con spot sign tratados de forma específica con respecto a los no tratados de forma específica.

4.8 Determinación de otros marcadores o predictores de mal pronóstico en el estudio.

Se valoró como posibles factores de riesgo el sexo, antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus, volumen inicial del hematoma, presión arterial sistólica en la urgencia igual o superior a 180 mmHg, presión arterial diastólica en la urgencia igual o superior a 110 mmHg, presión arterial conjunta en la urgencia igual o superior a 180/110 mmHg. Las variables de interés fueron: crecimiento del hematoma a las 24 horas, nuevas complicaciones intracraneales en la TC cráneo a las 24 horas y mortalidad intrahospitalaria.

En cuanto a la relación entre el **sexo** y las variables de interés anteriormente mencionadas, **la mujer tiene mayor riesgo** de crecimiento del hematoma, mayor riesgo de desarrollar nuevas complicaciones y una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria ($p < 0,05$) (Tabla 26):

SEXO	Crecimiento hematoma a las 24 horas	Nuevas Complicaciones en TC control 24 horas	Mortalidad intrahospitalaria
Hombre	28,95%	16,88%	34,4%
Mujer	37,5%	24%	54,76%
Valor P	0,008 ($p < 0,01$)	0,011 ($p < 0,05$)	0,026 ($p < 0,05$)

Tabla 26 Influencia del sexo en el crecimiento hematoma, nuevas complicaciones y en la mortalidad intrahospitalaria.

En cuanto a la relación entre la **hipertensión arterial** y las variables de interés anteriormente mencionadas, aquellos pacientes hipertensos tienen un mayor riesgo de crecimiento de su hematoma en 24 horas y una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria ($p<0,05$) (Tabla 27):

HTA \	Crecimiento hematoma a las 24 horas	Nuevas Complicaciones en TC control 24 horas	Mortalidad intrahospitalaria
SI	40%	19,67%	47,67%
NO	13,89%	13,5%	25,58%
Valor P	0,022 ($p<0,05$)	No significativo	0,049 ($p<0,05$)

Tabla 27 Influencia de la hipertensión arterial en el crecimiento hematoma, nuevas complicaciones y en la mortalidad intrahospitalaria.

En cuanto a la **diabetes mellitus** y las variables de interés, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diabéticos y no diabéticos (Tabla 28):

DM \	Crecimiento hematoma a las 24 horas	Nuevas Complicaciones en TC control 24 horas	Mortalidad intrahospitalaria
SI	23,5%	5,88%	30,4%
NO	30,86%	19,28%	42,59 %
Valor P	No significativo	No significativo	No significativo

Tabla 28 Influencia de la diabetes mellitus en el crecimiento hematoma, nuevas complicaciones y en la mortalidad intrahospitalaria.

En cuanto a la relación entre la **volumen inicial del hematoma** y las variables de interés anteriormente mencionadas, cuanto menor sea el volumen inicial del hematoma (sobre todo los inferiores a 60 cc) mayor será la tendencia a crecer en las siguientes 24 horas ($p<0,05$) y cuanto mayor sea su volumen (sobre todo los que superen el volumen inicial de 30 cc) mayor será la tendencia a desarrollar nuevas complicaciones intracraneales en las siguientes 24 horas ($p<0,05$) (Tabla 29):

Vol. inicial hematoma	Crecimiento hematoma a las 24 horas	Nuevas Complicaciones en TC control 24 horas	Mortalidad intrahospitalaria
< 30 ml	34,4%	16,13%	43,6%
30-59 ml	30,4%	21,74%	29,09%
> 60 ml	18,75%	23,53%	27,2%
Valor P	0,021 (p<0,05)	0,031 (p<0,05)	No significativo

Tabla 29 Influencia del volumen inicial del hematoma intraparenquimatoso en el crecimiento hematoma, nuevas complicaciones y en la mortalidad intrahospitalaria.

En cuanto a presentar **cifras de PAS superiores a 180 mmHg** en el momento del ingreso en urgencias, no se encontró diferencias estadísticamente significativas (Tabla 30):

PAS urgencia	Crecimiento hematoma a las 24 horas	Nuevas Complicaciones en TC control 24 horas	Mortalidad intrahospitalaria
>180 mmHg	33,3%	17,65%	48,80%
<180 mmHg	29,85%	19,11%	36,67%
Valor P	No significativo	No significativo	No significativo

Tabla 30 Influencia de la presión arterial sistólica medida en el ingreso en urgencias en el crecimiento hematoma, nuevas complicaciones y en la mortalidad intrahospitalaria.

Aquellos pacientes con **cifras de PAD superiores a 110 mmHg** en el momento del ingreso en urgencias presentaron mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria (p<0,05) (Tabla 31):

PAD urgencia	Crecimiento hematoma a las 24 horas	Nuevas Complicaciones en TC control 24 horas	Mortalidad intrahospitalaria
>110 mmHg	42,1%	31,58%	58,6%
<110 mmHg	28,4%	15,66%	35,85%
Valor P	No significativo	No significativo	0,027 (p<0,05)

Tabla 31 Influencia de la presión arterial diastólica medida en el ingreso en urgencias en el crecimiento hematoma, nuevas complicaciones y en la mortalidad intrahospitalaria.

Aquellos pacientes **con cifras de PAS/PAD superiores a 180/110 mmHg** en el momento del ingreso en urgencias presentaron mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria ($p<0,05$) (Tabla 32):

PAS/PAD urgencia	Crecimiento hematoma a las 24 horas	Nuevas Complicaciones en TC control 24 horas	Mortalidad intrahospitalaria
> 180/110 mmHg	36,84%	23,08%	53,57%
< 180/110 mmHg	27,42%	15,87%	31,65%
Valor P	No significativo	No significativo	0,011 ($p<0,05$)

Tabla 32 Influencia de la presión arterial conjunta (PAS/PAD) medida en el ingreso en urgencias en el crecimiento hematoma, nuevas complicaciones y en la mortalidad intrahospitalaria.

En cuanto a presentar **glucemia superior a 180 mg/dl** en el momento del ingreso en urgencias, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 33).

Glucemia urgencia	Crecimiento hematoma a las 24 horas	Nuevas Complicaciones en TC control 24 horas	Mortalidad intrahospitalaria
> 180 mg/dl	28,3%	14,75%	44%
< 180 mg/dl	35%	24,39%	35,29%
Valor P	No significativo	No significativo	No significativo

Tabla 32 Influencia de la glucemia medida en el ingreso en urgencias en el crecimiento hematoma, nuevas complicaciones y en la mortalidad intrahospitalaria.

Discusión

5.1 Demografía y factores de riesgo.

Estudiando la distribución por sexo y edad para pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico de la muestra, se visualizó un predominio en hombres (69%) y con una mediana de edad de 72 años. La muestra se ajustó a los resultados del estudio epidemiológico llevado a cabo por Ariesen et al³⁷, en el que se demostró que la edad es un factor predisponente (duplicándose su incidencia por décadas hasta los 80 años) y predominando en hombres (con proporción de 7 hombres frente a 3 mujeres).

Si tenemos en cuenta la hipertensión arterial como principal factor de riesgo, fueron hipertensos conocidos el 63% de la muestra, si bien la mediana de la presión arterial sistólica de la muestra a su llegada a urgencias fue de 160 mmHg y la mediana de la presión arterial diastólica fue de 91 mmHg. En el estudio llevado a cabo por Ariesen et al³⁷ se tipificó la hipertensión arterial como uno de los principales factores de riesgo, evidenciándose un riesgo relativo (RR) de 2,2 para pacientes pre-hipertensos (PAS 120-139 y PAD 80-89 mmHg), un RR de 5,3 para pacientes hipertensos estadio I (PAS 140-159 y PAD 90-99 mmHg), un RR 10,4 para pacientes hipertensos estadio II (PAS 160-179 y PAD 100-109 mmHg) y un RR 33 para pacientes hipertensos estadio III (PAS >180 y PAD >110 mmHg). En España, en el estudio publicado por Banegas et al.³⁸ se calculó una prevalencia de hipertensión arterial de aproximadamente un 35%. En el estudio ERICE³⁹ en el que se analizan los diversos factores de riesgo cardiovasculares en función de prevalencia, distribución por edad (20-44 años, 45-64 años y 65 o más años), se determinó una prevalencia bruta de la hipertensión arterial en personas mayores de 65 años de un 70% (mujeres 73-75% y varones 65-68%). En nuestra muestra más del 50% de los pacientes eran mayores a los 65 años y el 63% estaban diagnosticados como hipertensos. No teniendo en cuenta la edad observamos una mayor prevalencia de la hipertensión arterial en nuestra muestra con respecto a la población general (63% vs 35% respectivamente). No obstante, considerando la edad la prevalencia de la hipertensión arterial en nuestra muestra es un 7% inferior a la prevalencia de hipertensión arterial de la población española con una edad superior a los 65 años (63% vs 70% respectivamente). Dicho dato pudiera ser explicado por la presencia de pacientes en nuestra muestra en los que se desconocía si eran o no hipertensos.

Si tenemos en cuenta la DM II como otro factor de riesgo asociado la prevalencia de la misma, hemos de reseñar que en nuestra muestra ten sólo el 17% presentó esta patología. La mediana de glucemia de la muestra (a su llegada a urgencias) fue de 137 g/dl y el 75,6% de los individuos de la muestra fueron hiperglucémicos en el momento del evento. Según cifras proporcionadas

por la fundación para la diabetes mellitus la prevalencia en España es de un 13,8%. En el estudio ERICE³⁹ se calculó una prevalencia bruta de diabetes en la población española con una edad de 65 años o más del 13,1% (varones 12,9% y mujeres 13,3%). En nuestra muestra encontramos una mayor prevalencia de diabetes con respecto a la población española general y con respecto a la población española mayor a los 65 años. Según el estudio de metanálisis de Ariesen et al.³⁷, el RR calculado para desarrollar un ictus hemorrágico en un paciente con diabetes mellitus se aproxima a 1.30.

Por ultimo, el tratamiento con anticoagulantes orales es también factor de riesgo para sufrir ictus hemorrágico. La prevalencia de pacientes estudiados en la muestra y tratados con acenocumarol (ACO) fue del 27,5%, frente al 1,3% de la población española que esta en tratamiento con ACOs⁴⁰. En otro estudio de Vazquez Ruiz de Castroviejo et al.⁴¹ durante la década de los 90 en España estimó un aumento de la edad media de los pacientes tratados con acenocumarol de 60 años (desde el inicio de la década de los 90) a 67 años (al final de la década de los 90), siendo la prevalencia del tratamiento anticoagulante oral en pacientes mayores a 75 años del 19% en 1999. Por otra parte, la incidencia de la hemorragia cerebral espontánea en la población general es en la actualidad 5 veces más alta que hace 10 años y el riesgo es del 1-2% anual, siendo de 7 a 10 veces más frecuente en pacientes que reciben tratamiento con ACOs. La mortalidad en pacientes con un ictus hemorrágico en un contexto de tratamiento con ACOs es además superior con respecto a pacientes con un ictus hemorrágico sin estar en tratamiento con ACOs^{42,43,44}. Se ha visto que cuanto mayor sea la edad y mayor sea la intensidad de anticoagulación, se incrementa el riesgo de presentar una hemorragia de mayor tamaño y de forma indirecta la tasa de complicaciones y la mortalidad intrahospitalaria; todo ello secundario a un estado prohemorrágico en donde la coagulación queda inhibida⁴².

5.2 Características de los hematomas intraparenquimatosos

En la muestra obtenida la localización más frecuente de los hematomas intraparenquimatosos fue en primer lugar los ganglios de la base con una frecuencia del 47,4% y en segundo lugar la localización lobar con una frecuencia del 43,7%. Según el artículo de Qureshi A, et al.⁴⁵ la distribución por localización más frecuente de los hematomas intraparenquimatosos espontáneos fue en primer lugar ganglios base (60%), segundo lugar lóbulos (20%) y por último infratentorial (tronco encéfalo y cerebelo, 20%). Observamos que en nuestra muestra la frecuencia de hematomas lóbulos fue superior a la esperada. Los hematomas lóbulos tienden a darse con más frecuencia en pacientes normotensos con angiopatía amiloide, sin embargo

solo se reportaron dos casos de angiopatía amiloide en la muestra incluida en el estudio. Y en cuanto a la mediana de edad de los ictus hemorrágicos tampoco se objetivaron diferencias entre nuestra muestra y el estudio epidemiológico de Ariesen et al³⁷. A pesar de haber analizado con detalle nuestros datos y los de la bibliografía disponible, no hemos podido encontrar una justificación para esta mayor incidencia de hematomas lobares en la muestra incluida en el estudio.

Los hematomas intraparenquimatosos presentaron como complicaciones intracraneales más frecuentes la herniación cerebral y/o la invasión ventricular, de tal forma que en conjunto la distribución de las complicaciones radiológicas en porcentaje fue la siguiente:

- Invasión ventricular en el 49,7 %.
- Hernia cerebral 28,9 %.

En el estudio de 1994 de C.H. Lahoz et al⁴⁶, el 66 % de los pacientes presentaron invasión ventricular, y el 44 % herniación cerebral. Observamos por tanto que la invasión ventricular fue la complicación predominante en ambas muestras, dado que un amplio porcentaje de los hematomas parenquimatosos tenían una localización profunda en ganglios de la base adyacente al sistema ventricular. Sin embargo, la frecuencia de dichas complicaciones es menor en nuestro estudio (16,3 % menor en el caso de invasión ventricular y 15 % menor en el caso de hernias cerebrales).

5.3 EL spot sign como marcador de evolución del paciente

Como hemos comentado en el apartado de material y métodos se define al spot sign en función de los siguientes criterios³⁴:

- 1) Material hiperdenso dentro del hematoma.
- 2) Debe de tener una alta densidad medida en unidades Hounsfield (UH) siendo el punto de corte de 120 UH, debiendo superar la misma o bien presentar el doble densidad en UH con respecto al hematoma que lo rodea. Las unidades UH se cuantifican mediante una ROI sobre el punto hiperdenso.
- 3) Morfológicamente el spot sign puede ser serpiginoso o redondeado, sin estar en contacto con vasos sanguíneos. Por tanto, se excluye como posible spot sign aquellas imágenes perfectamente lineales y en contacto con un vaso sanguíneo por considerarse que pueden ser ramas arteriales del mismo (malformación vascular).

4) El material hiperdenso que se observe en el interior del hematoma en el estudio de angio-TC y/o TC cráneo post-contraste y no debe estar presente en el estudio sin contraste.

5) En caso de aparecer en el angio-TC y TC cráneo post-contraste debe presentar un aspecto morfológico diferente para diferenciarlo de un posible vaso sanguíneo o malformación vascular.

El spot sign se encuentra en el 42,2 % de los pacientes de la muestra frente al 57,8% de pacientes que no lo presentan. La distribución del spot sign en los diversos estudios publicados es la siguiente:

- Wada et al.¹⁵ en un estudio del año 2007 publican una frecuencia de spot sign del 33% de una muestra consecutiva de 39 pacientes. El porcentaje de spot sign menor en este estudio pudiera ser explicado por el azar debido a un tamaño muestral pequeño de 39 pacientes en comparación a los 135 pacientes de nuestra muestra.
- Brouwers et al.⁴⁷ en un estudio publicado en diciembre del 2012 encuentran una frecuencia del spot sign del 19 % en una muestra de 391 pacientes. En dicho estudio no se realizó un CT cráneo a los 2-3 minutos en la exploración inicial con lo que la detección de spot sign disminuye y pudiera ser la explicación del menor porcentaje de spot sign detectado en dicho estudio.
- En el estudio Predict¹⁸ publican una frecuencia del spot sign del 27% en una muestra de 228 pacientes. El porcentaje de spot sign menor en el estudio Predict pudiera ser debido a que en este estudio se excluyeron los pacientes anticoagulados (la anticoagulación es factor predisponente de presentar spot sign), así como al hecho de no incluir un CT cráneo a los 2-3 minutos en la exploración inicial con lo que la detección de spot sign se disminuye.
- En el estudio de Li N et al.⁴⁸ detectó spot sign en el 21,6% de una muestra de 139 pacientes. En dicho estudio no se realizó un TC cráneo a los 3 minutos postcontraste en la exploración inicial con lo que la detección de spot sign disminuye; además, también en este estudio se excluyeron a los pacientes anticoagulados.
- En el estudio de Goldstein et al.⁴⁹ detectaron spot sign en el 56% de los 104 pacientes incluidos. Estos autores obtuvieron una mayor tasa de spot sign que el resto de estudios citados hasta ahora e incluso más

que el nuestro. Hay que destacar que en este trabajo sí incluyeron a los pacientes tratados con anticoagulantes orales.

5.4 Valoración del spot sign como marcador pronóstico.

En nuestro estudio se demostró que la presencia del spot sign o sangrado activo en la angio-TC estaba asociado a un mayor riesgo de incremento en el volumen del hematoma, mayor tasa de desarrollar nuevas complicaciones y mayor ratio de mortalidad intrahospitalaria con respecto a aquellos pacientes sin spot sign.

En nuestro estudio el 44% de los pacientes con spot sign experimentaron un crecimiento en su hematoma frente al 24,6% de los pacientes sin spot sign ($p<0,001$). En el estudio publicado por Wada et al.¹⁵ el 77% de los pacientes con spot sign presentaron un crecimiento de los hematomas vs 4% de los pacientes sin spot sign ($p<0,0001$); en el estudio de Li et al.⁴⁸ el 76,7% de los pacientes (23 pacientes) con spot sign presentaron un crecimiento de los hematomas vs 8,3% de los pacientes sin spot sign ($p<0,0001$); en el estudio de Goldstein et al.⁴⁹ el 22% de los pacientes con spot sign experimentaron un crecimiento del hematoma vs 2% de los pacientes sin spot sign ($p=0,003$). Desde un punto de vista cualitativo, la presencia de spot sign se asoció en los diferentes estudios con un crecimiento del hematoma, a la vez que su ausencia lo hizo con una menor tendencia al crecimiento; desde un punto de vista cuantitativo, en nuestro estudio existió una mayor tasa de hematomas sin spot sign que experimentaron crecimiento; dicho hallazgo pudiera ser debido a que en los otros estudios mencionados anteriormente se consideró crecimiento del hematoma cuando éste aumentaba su volumen relativo en más de un 30% o su volumen absoluto en más de 6 ml, mientras que en nuestro estudio también se consideraron como crecimiento del hematoma aumentos menores de un 30% de su volumen relativo y aumentos menores de 6 ml en su volumen absoluto en el TC cráneo de control a las 24 horas. También se aprecia una importante variabilidad en el porcentaje de hematomas spot sign positivos que experimentaron crecimiento que va desde el 22% de los pacientes spot sign positivos del estudio de Goldstein et al.⁴⁹, pasando por el 44% de los pacientes spot sign positivos de nuestra muestra y llegando al 77% de los estudios de Li et al.⁴⁸ y de Wada et al.¹⁵.

Si observamos los resultados del estudio multicéntrico prospectivo observacional PREDICT¹⁸ que incluye una muestra de 228 pacientes, se evidencia que un 60,7% de los pacientes con spot sign presentaban crecimiento de su hematoma frente al 21,6% spot sign negativo (valor $p<0,001$). Comparando con nuestros resultados, observamos similitud en el porcentaje de pacientes sin spot sign que presentaron crecimiento del

hematoma (24,6% en nuestro estudio vs al 21,6% del estudio PREDICT). Si bien el estudio PREDICT consideró como crecimiento del hematoma un aumento de su volumen relativo superior al 30% o absoluto superior a 6 ml (como en los estudios de Goldstein, Li N y Wada), lo lógico sería obtener unos porcentajes de entorno a un 2-8% de crecimiento del hematoma en el grupo de pacientes spot sign negativo (como en los estudios anteriormente mencionados que establecieron el mismo punto de corte). La causa pudiera ser debida al hecho de que (a diferencia del resto de estudios comentados) en el estudio PREDICT no se realizó una TC cráneo a los 2-3 minutos postcontraste para detectar spot sign tardíos. El subgrupo de pacientes con spot sign tardío no detectados quedarían incluidos de forma errónea en el grupo spot sign negativo, por lo que dicho grupo presentaría unas mayores tasas de crecimiento del hematoma. Sí que se observa una diferencia entre nuestro estudio y el estudio PREDICT en lo referente al porcentaje de pacientes con spot sign y crecimiento del hematoma entre ambos estudios (44% en nuestro estudio vs 60,7% en el estudio PREDICT). Dicha diferencia pudiera ser explicada por el hecho de que en el estudio PREDICT se excluyen a los pacientes tratados con factores de coagulación, mientras que en nuestro estudio no.

La tasa de mortalidad intrahospitalaria de nuestros pacientes con spot sign fue del 51% mientras que se redujo al 33% en los pacientes sin spot sign ($p=0,04$). En el estudio de Wada et al.¹⁵ la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con spot sign fue del 23% vs 15% en pacientes sin spot sign ($P=0,6$); en el estudio de Li et al.⁴⁸ la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con spot sign fue de 20% vs 3,7 % pacientes sin spot sign ($p=0,008$); en el estudio de Goldstein et al.⁴⁹ la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con spot sign fue del 33% vs 15% de pacientes sin spot sign ($p=0,04$); en el estudio PREDICT¹⁸ la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con spot sign fue del 43,3% vs 19,6% de pacientes sin spot sign ($p=0,001$). Cualitativamente se aprecia una mayor mortalidad intrahospitalaria y por tanto peor pronóstico en el grupo con spot sign positivo, mientras que en el grupo sin spot sign se aprecian unas menores tasas de mortalidad intrahospitalaria y por tanto un mejor pronóstico. Cuantitativamente llamó la atención una mayor mortalidad intrahospitalaria en nuestra muestra, tanto en el grupo spot sign positivo como en el grupo spot sign negativo con respecto al resto de estudios mencionados. Esta diferencia pudiera ser explicada por el hecho de que en nuestra muestra se incluyen pacientes anticoagulados oralmente, mientras que los pacientes anticoagulados se excluyen en el resto de estudios mencionados (salvo en el estudio de Goldstein).

5.5 Valoración del spot sign como prueba diagnóstica en la detección de un posible crecimiento del hematoma intraparenquimatoso espontáneo.

	Nuestro estudio	Wada ¹⁵	Almandoz ⁵⁰	Ederies ¹⁷	Hallevi ⁵¹	Wang ⁵²	Li ⁴⁸	Predict ¹⁸
SENSIBILIDAD	0,81	0,91	0,88	0,78	0,73	0,78	0,72	0,51
ESPECIFICIDAD	0,80	0,89	0,93	0,84	1	0,93	0,94	0,85
VPP	0,64	0,77	0,69	0,67	1	0,79	0,79	0,61
VPN	0,90	0,96	0,98	0,9	0,75	0,93	0,92	0,78
CP+	4,05	8,27	12,57	4,88	-	11	12	3,4
CP-	0,24	0,10	0,13	0,26	0,27	0,24	0,30	0,58

TABLA 26. El spot sign como prueba diagnóstica en la detección de crecimiento del hematoma intraparenquimatoso en los diferentes estudios llevados a cabo.

La sensibilidad y especificidad del spot sign a la hora de determinar el posible crecimiento de un hematoma en nuestro estudio fueron relativamente altas, un 81% (IC 95% 67-95%) y un 80% (IC 95% 70-84%) respectivamente. En el resto de estudios (tabla 14), también se obtuvieron sensibilidades y especificidades altas (sensibilidad 72 – 90 % y especificidad 85-100%). No obstante, en el estudio PREDICT se obtuvo una sensibilidad baja del 51% (IC 95% 39-63%) en comparación con nuestro estudio y con respecto al resto de estudios expuestos en la tabla anterior. Atendiendo a la metodología, en nuestro estudio se incluyó un CT cráneo post-contraste a los 2-3 minutos tras la realización de la angio-CT, mientras que en el estudio PREDICT dicha CT cráneo a los 3 minutos no se realizó. Según el estudio publicado por Ashraf Ederies et al¹⁷ la ausencia del spot sign en la angio-CT y la presencia del mismo en el TC cráneo postcontraste se asocia con una expansión del volumen del hematoma. Por tanto, la baja sensibilidad obtenida en el estudio PREDICT es secundaria a la infradetección del spot sign al carecer de un estudio postcontraste a los 2-3 minutos dando como resultado una baja sensibilidad en la detección del spot sign y por tanto de aquellos hematomas que van a experimentar un crecimiento. Por todo ello, se considera obligatorio incluir el TC cráneo postcontraste a los 2-3 min para detectar la totalidad de spot sign y detectar con mayor fiabilidad aquellos hematomas que van a experimentar un crecimiento. De esta forma se consiguen unas altas cifras de sensibilidad y especificidad, y por tanto capacidad de detección de aquellos hematomas que van a experimentar un crecimiento en las siguientes 24 horas.

En lo referente al valor predictivo positivo (VPP) y al valor predictivo negativo (VPN) en nuestro estudio se obtuvieron unas cifras de 64% (IC 95% 49-79%) y 90% (IC 95% 83-98%) respectivamente. En el resto de estudios se obtuvieron cifras de VPP de entre 61 % (PREDICT¹⁸) y el 100% (Hallevi⁵¹), cifras de VPN de entre 75% (Hallevi⁵¹) y el 98% (Almandoz⁵⁰). Observamos por tanto, un valor predictivo negativo muy elevado indicativo de que aquellos pacientes con ausencia de spot sign presentan una alta probabilidad de que su hematoma no aumente de tamaño en las siguientes 24 horas. Sin embargo, se evidencia una mayor variabilidad de cifras de VPP siendo en nuestro estudio y en el estudio PREDICT¹⁸ bajos.

Más fiables que los valores predictivos, son los cocientes de probabilidad positivos y negativos (no dependientes del factor prevalencia). Así, el cociente de probabilidad positivo (CP+) y el cociente de probabilidad negativo (CP-) de nuestro estudio con respecto al crecimiento del hematoma cerebral es de 4 (IC 95% 2,41 - 6,54) y de 0,24 (IC 95% 0,12 – 0,5%) respectivamente. En cambio, en el estudio de Wada et al.¹⁵ encuentran un CP+ de 8,5 (IC 95% 2,9-25) y un CP- de 0,1 (IC 95% 0,02-0,7). No obstante, debido al escaso tamaño muestral del estudio de Wada et al.¹⁵ (N=39) observamos un amplio intervalo de confianza en los cocientes de probabilidad y por tanto una menor precisión que en nuestro estudio que presenta un tamaño muestral más amplio (N=135) lo que nos ha permitido obtener unos intervalos de confianza más acotados. Teniendo en cuenta el conjunto de estudios, el CP+ varía entre un 3,4 (estudio PREDICT¹⁸) y un 12,57 (Almandoz⁵⁰), y el CP- lo hace entre un 0,10 (Wada¹⁵) y un 0,58 (PREDICT¹⁸)

5.6 Valoración del spot score como marcador de crecimiento del hematoma intraparenquimatoso espontáneo.

Como hemos mencionado anteriormente, el investigador Josser E. Delgado Almandoz y su equipo crearon un sistema de puntuación para los casos spot sign positivos basándose en tres factores: número del spot sign, densidad en UH del spot sign y tamaño del spot sign como se explica en la siguiente tabla:

Tamaño spot sign	
= o > 5 mm	1 pto
< 5 mm	0 ptos
Densidad UH	

= o > 180 UH	1 pto
< 180 UH	0 ptos
Número spot sign	
0 spots	0 ptos
1 o 2 spots sign	1 pto
3 o más spots	2 ptos

De tal forma que se distinguen dos grupos: el primer grupo con un spot sign score elevado (equivalente a una puntuación total de 3 o 4) y un segundo grupo con un spot sign score bajo (puntuación total de 2 o menos). De tal forma que distinguimos un grupo de alto – muy alto riesgo (el que presente un spot sign score elevado) y un grupo de bajo o menor riesgo (el que presente un spot sign score bajo). Cuanto mayor sea la puntuación que exista mayor es el riesgo de crecimiento, de aparición de nuevas complicaciones y mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria.

En nuestro estudio se demuestra la utilidad del empleo del sistema de puntuación de Delgado Almandoz catalogando a los casos spot sign positivos en dos grupos de alto y de bajo riesgo. De tal forma que dentro del grupo de alto riesgo o alta puntuación la tendencia a experimentar crecimiento, complicaciones en las siguientes 24 horas o la tasa de mortalidad hospitalaria es superior al grupo de bajo riesgo.

Entre los pacientes con spot score alto riesgo el 45,5% de los hematomas creció, el 4% de los hematomas permaneció estable en cuanto a tamaño y el 50% de los pacientes murió en las primeras 24 horas antes de llegar al TC control a las 24 horas. En cambio, en el grupo con spot score bajo riesgo el 18,5% de los hematomas cerebrales creció, el 60% de los mismos permaneció estable y el 21% de los pacientes murió en las primeras 24 horas no llegando al TC control; estas diferencias entre score alto y bajo alcanzan significación estadística (valor $p < 0,001$). Vemos por tanto, que se confirmó la tendencia de mayores tasas de crecimiento, aparición de nuevas complicaciones en el TC control a las 24 horas y de mortalidad intrahospitalaria (incluso durante las primeras 24 horas de forma elevada) en pacientes con un spot sign score elevado.

El valor predictivo positivo de presentar un score elevado y de presentar crecimiento fue de 91% (IC 95% 74-100%), de desarrollar nuevas complicaciones en la TC de control fue de 96% (IC 95% 87-100%) y de

mortalidad intrahospitalaria fue de 77% (IC 95% 60-95%). Dicho de otra forma, la odds ratio de presentar un score elevado (3 o 4 ptos) y presentar crecimiento del hematoma y/o complicaciones asociadas, en ambos casos fue de 32 (I.C.: 95%; 4-244; $p<0,001$), mientras que la odds ratio morir en un paciente con un spot sign score elevado fue de 6,7 (I.C 95% 2,3-19,6; $p<0,001$).

En un estudio de Delgado Almandoz et al ¹⁶ se identificaron altas tasas de mortalidad intrahospitalaria y de peor pronóstico entre los supervivientes con un spot sign score elevado durante su seguimiento durante 3 meses. Por otra parte, en el estudio publicado por Romero JM y Delgado Almandoz et al ⁵³ se evidenció una correlación entre un spot sign score elevado y un mayor ratio medio de crecimiento del hematoma, el cual a su vez predice una mayor mortalidad en un paciente con un hematoma cerebral espontáneo. Si nos fijamos en nuestro estudio, la mediana del volumen de crecimiento fue superior en el grupo score elevado (>2) frente al grupo score bajo (37 cc vs 12 cc; $p=0,009$). Un mayor volumen de crecimiento conlleva de forma secundaria una mayor tasa de aparición de nuevas complicaciones y por tanto mayores ratios de mortalidad.

Vemos por tanto la utilidad no solo de catalogar a los pacientes en dos grupos en función de la presencia o ausencia del spot sign en la angio-TC y en el TC cráneo post-contraste a los 2-3 minutos, sino también la necesidad de catalogarlos en función de su spot sign score en dos grupos: de alto riesgo (score 3 o 4) y de bajo riesgo (score = 0 o < 2). De esta manera podemos determinar la presencia o ausencia de sangrado activo, y en caso de existir esta última cuantificar objetivamente dicho sangrado activo y su severidad, con el objeto de ajustar la intensidad o velocidad de reducción de las cifras de presión arterial mediante tratamiento antihipertensivo IV (con la misión de mantener unas cifras de perfusión cerebral adecuadas) y con el objeto de administrar un tratamiento procoagulante de acción inmediata (plasma fresco, factores de coagulación, factor VII activado).

5.7 Influencia de la anticoagulación y de la antiagregación plaquetaria en el spot sign y spot sign score.

En numerosos estudios ya mencionados en apartados anteriores como el estudio PREDICT (el principal estudio llevado a cabo sobre el spot sign), excluyeron del mismo a los pacientes anticoagulados. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes anticoagulados con hematoma intraparenquimatoso es malo, mayores tasas de crecimiento del hematoma, complicaciones nuevas intracraneales a las 24 horas y mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria.

La **incidencia del spot sign** es mayor en pacientes anticoagulados (81,1%) que en los antiagregados (17,9%) y que en el subgrupo no tratado con ninguno de los mismos (31,4%), resultado que alcanzo significación estadística ($p<0,0001$). También se concluye que la antiagregación plaquetaria no es factor de riesgo para presentar spot sign.

En cuanto al **número de spot sign**, se observó que los pacientes anticoagulados tienen una mayor tendencia a presentar mayor número de focos de sangrado activo (el 21,6 % 3 o más y el 59,5% 1 o 2), que el subgrupo antiagregado (el 7,1% 3 o más y el 10,7% 1 o 2) y el subgrupo que no recibía ningún tratamiento de anticoagulación o antiagregación plaquetaria (el 7,1% 3 o más y el 24,3% 1 o 2). Esta diferencia alcanzo significación estadística ($p<0,0001$). También se concluye que la antiagregación plaquetaria no es factor de riesgo para presentar mayor número de spot sign.

En cuanto a la **densidad del spot sign** se concluyó que es mayor en pacientes anticoagulados (46,4% mayor 180 UH y el 35,7% 120-179 UH), que en el subgrupo antiagregado (30% mayor 180 UH y el 10% 120-179 UH) y que en el subgrupo que no recibía ningún tratamiento de anticoagulación o antiagregación plaquetaria (30% mayor 180 UH y el 13,3% 120-179 UH); también esta diferencia alcanzó significación estadística ($p=0,021$). Así podemos concluir que la antiagregación plaquetaria no es factor de riesgo para presentar mayor un spot sign de mayor densidad radiológica.

En cuanto al **tamaño del spot sign**, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

Por tanto el **spot sign score**, que depende del número, densidad y tamaño del spot sign, es mayor en los pacientes anticoagulados (spot sign score >2 en el 32,4%), que en el grupo antiagregado (spot sign score >2 en el 10,7%) y en el grupo que no es tratado con ninguno de los mismos (spot sign score > 2 en el 10%); resultado éste que alcanzó significación estadística ($p<0,0001$), dando como resultado un peor pronóstico en el subgrupo anticoagulado. Concluimos también que no hay diferencias en cuanto al spot sign score entre el grupo antiagregado y el grupo que no se encuentra bajo tratamiento de anticoagulantes, ni antiagregantes plaquetarios.

5.8 Factores de riesgo con implicación en el crecimiento del hematoma, aparición de nuevas complicaciones intracraneales a las 24 horas y de mortalidad intrahospitalaria.

En nuestro estudio en lo referente al **crecimiento del hematoma** se determinaron como factores de riesgo una coagulación alterada $INR> 2$ o IP

inferior a 70% (ambas OR 2,471; IC 95% 1,142-5,347; $p<0,022$), la presencia de spot sign (OR 7,3; IC 95%; 3,4-16; $p<0,001$) y un spot sign score alto (>2) (OR 32; IC 95% 4-244; $p<0,001$). En el análisis regresión logística multivariante se demostró el **spot sign como factor de riesgo independiente** (OR 15,769; IC 95% 4,3-58; $p<0,0001$) en el crecimiento del hematoma intraparenquimatoso a las 24 horas. En el estudio de Wada et al.¹⁵ el análisis univariante demostró que el spot sign ($p=0,0004$) y los anticoagulantes orales ($p=0,04$) estaban asociados con el crecimiento del hematoma, mientras que la presión arterial media en el momento del ingreso y una historia previa de hipertensión arterial no presentaban asociación alguna. En la regresión logística multivariante del mismo estudio se demostró asociación independiente con el crecimiento del hematoma del spot sign ($p=0,0003$) y de la anticagulación ($p=0,02$), sin embargo tampoco se demostró asociación con la presión arterial media, ni con una historia de hipertensión arterial. En el estudio de Brouwers et al.⁴⁷ el análisis univariante demostró que la historia de hipertensión (OR 2,35; IC 95% 1,08-5,12; $p=0,032$), la anticoagulación oral (OR 2,44; IC 95% 1,34-4,43; $p=0,003$), el volumen inicial del hematoma intraparenquimatoso (OR 1,01; IC 95% 1,01-1,02; $p=0,0003$) y la presencia de spot sign (OR 5,91; IC 95% 3,34-10,45; $p<0,0001$) estaban asociados con el crecimiento del hematoma; en el análisis multivariante sólo la presencia del spot sign (OR 4,66; IC 95% 2,48-8,77; $p<0,0001$) y el volumen inicial del hematoma intraparenquimatoso (OR 1,01; IC 95% 1,00 – 1,02; $P=0,025$) permanecieron estadísticamente significativo. En este estudio la presión arterial sistólica tampoco demostró que la presión arterial influyese en el crecimiento del hematoma. Por lo que se puede concluir que el spot sign es un fuerte predictor independiente de crecimiento del hematoma intraparenquimatoso espontáneo.

En lo referente a la aparición de **nuevas complicaciones intracraneales a las 24 horas** se determinaron como factores de riesgo una PAD aislada igual o superior a 110 mmHg (OR 2,39; IC 95% 1,04-5,5; $p=0,04$), el tratamiento con anticoagulantes orales (acenocumarol) (OR 2,46; IC 95% 1,12-5,39; $p=0,0244$), la presencia de spot sign (OR 7,3; IC 95% 3,4-16; $p<0,001$) y un spot sign score alto (>2) (OR 32; IC 95% 4-244; $p<0,001$). En el análisis de regresión logística multivariante se demostró el **spot sign** como **factor de riesgo independiente ($p<0,0001$)**. En la bibliografía revisada no se pudieron encontrar artículos que investigasen los posibles predictores de nuevas complicaciones intracraneales a las 24 horas mediante regresión logística.

En lo referente a la **mortalidad intrahospitalaria** se determinaron como factores de riesgo una presión arterial conjunta igual o superior a 180/110 mmHg (OR 2,36; IC 95% 1,16-4,8; $p=0,0172$), una PAD aislada igual o superior

a 110 mmHg (OR 2,54; IC 95% 1,1-5,87; p=0,0297), el tratamiento con anticoagulantes orales (acenocumarol) (OR 2,2; IC 95% 1,04-4,76; p=0,04), IP<70% (OR 2,471; IC 95% 1,142-5,347; p<0,022) la presencia de spot sign (OR 2,071; IC 95% 1,03-4,175; p=0,042) y un spot sign score alto (>2) (OR 6,3; IC 95% 2,3-19,579; p<0,0001). En el análisis de regresión logística multivariante de la variable de mortalidad intrahospitalaria y los factores de riesgo mencionados el **spot sign score alto (>2)** resultó ser **factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria (p=0,003), junto con una IP<70% (p=0,036)**. En el estudio de Delgado Almandoz et al.¹⁶ el análisis univariante demostró que el spot sign estaba asociado con mayor mortalidad intrahospitalaria (OR 2,2; IC 95% 1-4,9; p=0,0497); sin embargo en el análisis multivariante no se demostró que fuese un factor de riesgo independiente (como ha ocurrido en nuestro estudio). También en el análisis univariante se demostró que la presión arterial media en el momento del ingreso (p=0,0078), una glucemia superior a 170 mg/dl (p<0,0001), el volumen inicial del hematoma intraparenquimatoso (p=0,002) estaban asociados con una mayor mortalidad intrahospitalaria; sin embargo en el análisis multivariante no se demostró que fuesen factores de riesgo independientes de mayor mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, en el análisis multivariante de ese mismo estudio del equipo de Delgado Almandoz et al.¹⁶ sí se demostró que el spot sign score es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria (OR 1,5; IC 95% 1,2-1,9; p<0,0002).

5.9 Valoración de las estrategias terapéuticas que fueron adoptadas.

Durante el periodo en el que se realizó el estudio, se modificaron las actitudes terapéuticas llevadas a cabo por parte de los clínicos de urgencia mediante la introducción de fármacos procoagulantes de acción inmediata (plasma fresco o prothromplex) y reducción más agresiva de las cifras de presión arterial mediante el empleo antihipertensivos IV (en función de los resultados y criterios del ensayo clínico INTERACT publicado en el año 2010).

Se distinguen dos grupos de pacientes en función del tratamiento recibido:

- 1) Durante el primer periodo del estudio (previo a la publicación del estudio INTERACT y previo al conocimiento por parte de los clínicos de las implicaciones de la presencia del spot sign) a los pacientes tratados con anticoagulantes orales se les administró vitamina K (que tarda 12 horas en actuar) y antihipertensivos IV, teniendo como objetivo primario alcanzar cifras de presión arterial sistólica por debajo de 180 mmHg según criterios de las guías publicadas por la "American Heart Association" en 1999. A este grupo de

pacientes los denominaremos como tratados de convencionalmente según las guías internacionalmente aceptadas.

2) Durante el segundo periodo del estudio (con la publicación de los resultados del ensayo clínico INTERACT y con el conocimiento de las implicaciones pronósticas del spot sign) a los pacientes tratados con anticoagulantes orales se les administró plasma fresco o prothromplex (además de vitamina K) con el objeto de revertir la anticoagulación de inmediato, así como antihipertensivos IV (teniendo como objetivo primario alcanzar cifras de presión arterial sistólica por debajo de 140 mmHg durante la primera hora y mantener esta cifra objetivo durante los siguientes 7 días según las indicaciones del estudio INTERACT publicado en el año 2010). A este grupo de pacientes los denominaremos como tratados específicamente.

Los resultados obtenidos reflejaron una similitud en términos porcentuales con respecto al crecimiento del hematoma en el TC de control a las 24 horas (el 43,8% de los tratados convencionalmente crece VS 44% tratados específicamente que presentan crecimiento). Si bien llamó la atención una significativa mayor tasa de pérdidas por éxitus antes del TC de control a las 24 horas en el grupo tratado convencionalmente (46,9%) frente al grupo tratado específicamente (12%) y además se evidenció una mayor proporción de hematomas que no crecen durante las primeras 24 horas en el grupo tratado específicamente (44%) frente al grupo tratado convencionalmente (9,4%); las diferencias observadas alcanzaron significación estadística (valor $p=0,002$). Hay que tener en cuenta teniendo en cuenta que no existen diferencias respecto a la edad, localización, tamaño inicial del hematoma o porcentaje de tratamiento anticoagulante entre ambos grupos.

Si se seleccionan aquellos casos en los que existió un crecimiento del hematoma en la TC de control a las 24 horas y se cuantifica su volumen en centímetros cúbicos obtenemos que en el grupo tratado específicamente la mediana de crecimiento fue 15 cc (2-117 cc) frente al grupo tratado de forma convencional en donde la mediana de crecimiento del hematoma fue de 19 cc (1-119 cc).

Se podría concluir que en el grupo tratado según los criterios del manejo antihipertensivo agresivo del estudio INTERACT y mediante fármacos procoagulantes de acción inmediata (plasma fresco o prothromplex) presentan una menor tasa de crecimiento de hematomas y de éxitus en las primeras 24 horas. Además en caso de que experimenten crecimiento este es menor en comparación al grupo tratado convencionalmente.

En el ensayo clínico INTERACT se evidencia que en el grupo tratado convencionalmente existió un crecimiento del volumen medio del hematoma de

2,4 cc y 0,15 cc en el TC cráneo de control realizado a las 24 y 72 horas respectivamente, mientras que en el grupo en el que se manejó las cifras de presión arterial de forma más agresiva el volumen medio del hematoma disminuyó en 0,74 y 2,31 cc en el TC cráneo de control realizado a las 24 y 72 horas respectivamente, con una diferencia de 2,8 cc (IC 95%, 1,04 a 4,56; valor $p=0,002$).

Se aprecia que en nuestra serie el crecimiento del hematoma es mucho mayor que en el estudio INTERACT, diferencia que pudiera ser explicada por el hecho de que en el estudio INTERACT se excluyeron pacientes en tratamiento con agentes trombolíticos (ACOs) y en nuestra muestra fueron tenidos en consideración. Además, como se ha mencionado en apartados anteriores, el crecimiento de los hematomas fue mayor en pacientes tratados con ACOs.

5.10 Las malformaciones vasculares y el spot sign.

En nuestro estudio, solo se identificaron malformaciones vasculares en 8 casos (6 casos con aneurisma cerebral y 2 casos con malformaciones arteriovenosas), por lo que los resultados obtenidos no permiten conclusiones dada la baja incidencia de casos con hematoma intraparenquimatoso secundario a una malformación vascular. Si bien es cierto que se demuestra una baja sensibilidad del spot sign a la hora de determinar crecimiento del hematoma o aparición de nuevas complicaciones en este tipo de pacientes (sensibilidad 43%).

En artículos publicados al respecto, como el del equipo de S. Gazzola et al.⁵⁸, describen que la utilidad de la angio-ct consiste en la detección de malformaciones vasculares o tumores que adoptan una falsa apariencia de spot sign y concluyen además que el spot sign es raro visualizarlo en hematomas intraparenquimatosos secundarios a malformaciones vasculares o neoplasias, siendo por tanto el spot sign más específico en hematomas intraparenquimatosos primarios. Además, la mayor parte de artículos publicados sobre el spot sign excluyen en su metodología la valoración de aquellos hematomas cerebrales intraparenquimatosos secundarios a malformaciones vasculares^{15,18,47,49,54}, debido a que se presupone diferencias en la fisiopatología del hematoma intraparenquimatoso y a la necesidad frecuente de un manejo quirúrgico⁵⁴.

En el estudio llevado a cabo por Delgado Almandoz et al.⁵⁵ demostraron que el spot sign en estos casos sería un marcador de peor pronóstico o de mayor mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, en el mismo estudio solo la escala Glasgow demostró ser marcador pronóstico independiente de mortalidad intrahospitalaria en el momento del ingreso en urgencias en

aquellos casos con hematomas intraparenquimatosos secundarios a malformaciones vasculares.

En otro estudio publicado por Brouwers et al⁵⁶ se analizaron 236 pacientes con hematomas intraparenquimatosos secundarios a un aneurisma cerebral, demostrando que la frecuencia del spot sign fue más baja (solo se evidenció spot sign en 32 casos o en términos porcentuales en el 14% de los casos) en aquellos hematomas cerebrales secundarios a aneurismas cerebrales y su presencia no estaba asociada con un peor pronóstico (mortalidad intrahospitalaria o mortalidad a los 90 días del evento).

Por lo tanto, podemos considerar que es muy probable que el spot sign no tenga ningún valor en los hematomas intraparenquimatosos secundarios a malformaciones vasculares, puesto que:

- 1) Independientemente de la presencia o ausencia del mismo es necesario tratar la malformación vascular para que no se repita el sangrado o presente resangrado.
- 2) La presencia del spot sign en aquellos hematomas secundarios a malformaciones vasculares es poco común.
- 3) La única utilidad de la angio-CT sería la detección de las malformaciones vasculares en los hematomas intraparenquimatosos.

5.11 Limitaciones del estudio.

La principal limitación del estudio es su diseño observacional y de seguimiento, por lo que desde que se implementó en la Sección de Neuroradiología y Radiología de Urgencias, la actitud terapéutica de los clínicos se vio sustancialmente modificada a medida que correlacionaban la presencia del spot sign como un factor pronóstico de crecimiento del hematoma y de desarrollo de complicaciones durante las siguientes 24 horas.

Durante los primeros meses de la realización de dicho estudio los pacientes con hematoma cerebral espontáneo eran manejados de forma homogénea mediante Vit K en el caso de aquellos en tratamiento con acenocumarol (la Vit K tarda 12-24 horas en actuar) y/o antihipertensivos sin distinguir entre los casos con spot sign y sin spot sign.

A medida que el estudio iba evolucionando y los médicos del servicio de urgencias observaban que el spot sign (sangrado activo) se correlacionaba con mayor tasa de crecimiento y de complicaciones durante las primeras horas

empezaron a utilizar en pacientes con spot sign factores de coagulación (con un efecto hemostático en 30 min) en pacientes tratados con acenocumarol y/o en base a los resultados del ensayo clínico INTERACT antihipertensivos IV a alta dosis para de esta forma actuar de forma inmediata sobre el sangrado activo y abortarlo. Sin embargo, a pesar de las diferencias terapéuticas establecidas, desconocemos si realmente se lograron los objetivos, especialmente, en cuanto al control de las cifras de tensión arterial establecidos tanto en las guías en el caso de los pacientes tratados de forma convencional, como en los pacientes que se trataron acorde con el INTERACT. Esta limitación obliga a interpretar los resultados con cautela.

Otra modificación en la actitud terapéutica fue por parte del servicio de neurocirugía, de tal forma que aquellos hematomas cerebrales espontáneos que de entrada eran candidatos a evacuación quirúrgica, la presencia de spot sign (sangrado activo) la contraindicaba por el elevado riesgo de resangrado y complicaciones asociadas. En el estudio publicado por Brouwers et al⁵⁷. se demuestra que el spot sign esta asociado a mayores tasas de sangrado intraoperatorio (O.R 3,4; IC 95% 1,3-9) y resangrado postoperatorio (O.R 4,1; IC 95% 1,1-17), con mayores volúmenes de hematoma intraparenquimatoso residual tras la evacuación quirúrgica del hematoma.

Dado el cambio de actitud terapéutica condicionado de forma indirecta por la introducción del spot sign en la determinación del manejo diagnóstico y terapéutico del paciente, se realizó una comparación entre los pacientes con spot sign que fueron manejados de forma distinta en las distintas etapas del estudio, si bien el diseño del presente estudio no contemplaba inicialmente dicho objeto.

Otra limitación fue la imposibilidad de realizar un seguimiento extrahospitalario de los pacientes incluidos en el estudio y que sobrevivían, dado que muchos eran trasladados a centros hospitalarios de estancia crónica, siendo imposible su seguimiento médico y la valoración del grado de discapacidad a largo plazo.

Conclusiones

- 1) La presencia de spot sign en los hematomas cerebrales intraparenquimatosos espontáneos se asocia a un mayor riesgo de crecimiento a las 24 horas del ingreso.
- 2) La presencia de spot sign en los hematomas cerebrales intraparenquimatosos espontáneos se asocia a un mayor riesgo de complicaciones intracraneales durante las siguientes 24 horas del ingreso en urgencias
- 3) La presencia de spot sign en los hematomas cerebrales intraparenquimatosos espontáneos se asocia a un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.
- 4) La presencia de spot sign presenta una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, así como unos buenos cocientes de probabilidad positivo y negativo a la hora de determinar el crecimiento o no crecimiento de los hematomas cerebrales intraparenquimatosos espontáneos.
- 5) Los pacientes con spot sign score elevado (3 o 4 puntos) presentan un mayor riesgo de crecimiento de su hematoma intraparenquimatoso, con unos volúmenes de crecimiento del hematoma mayores, mayor riesgo de desarrollar complicaciones intracraneales en las siguientes 24 horas del ingreso en urgencias y mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria.
- 6) Los pacientes anticoagulados tienen una mayor incidencia de spot sign, mayor número y densidad de spot sign y un spot sign score más alto, lo que implica una mayor incidencia de crecimiento del hematoma, mayores volúmenes de crecimiento, mayor incidencia de nuevas complicaciones intracraneales en la TC de control a las 24 horas y mayor mortalidad intrahospitalaria.
- 7) Los pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios no tienen una mayor incidencia de spot sign, ni tampoco un mayor spot sign score, por lo que no presentan una mayor incidencia de crecimiento del hematoma, ni de nuevas complicaciones intracraneales en la TC cráneo de control a las 24 horas, ni mayor mortalidad intrahospitalaria.
- 8) El spot sign presenta una elevada especificidad pero baja sensibilidad para la detección de crecimiento del hematoma en pacientes con hematomas intraparenquimatosos secundarios a malformaciones vasculares.

ANEXO DE CASOS CLINICOS

A continuación se exponen casos clínicos, a modo de ejemplo práctico sobre cómo se llevó a cabo el estudio, mostrando cómo se determina el spot sign y se cuantifica el spot score, así como el desenlace de los mismos a las 24 horas en el TC de control.

Caso 1

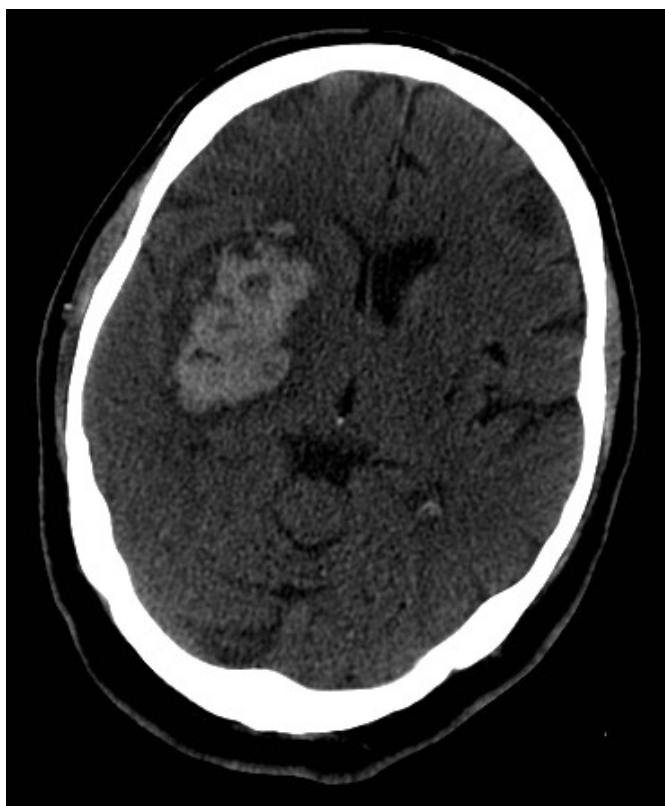


Figura 1. TC craneal sin contraste. Varón de 70 años tratado con acenocumarol. Se visualiza un hematoma cerebral espontaneo en ganglios basales derechos sin datos de complicación asociados (invasión ventricular, herniación cerebral).

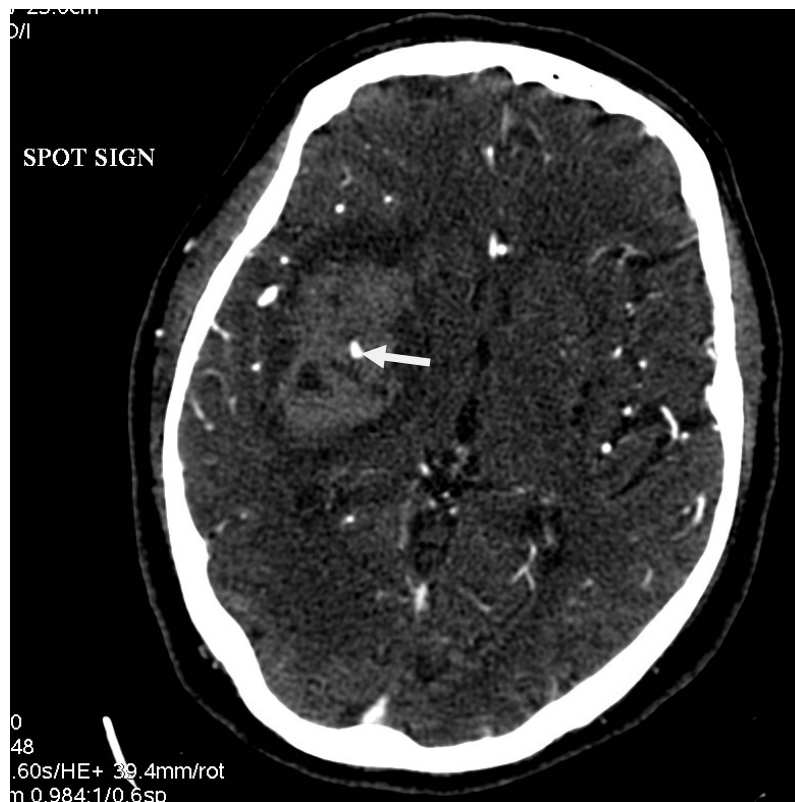


Figura 2. Angio-TC de polígono de Willis del paciente 1. Señalado por la flecha blanca se visualiza un foco de extravasación activa de contraste o spot sign.

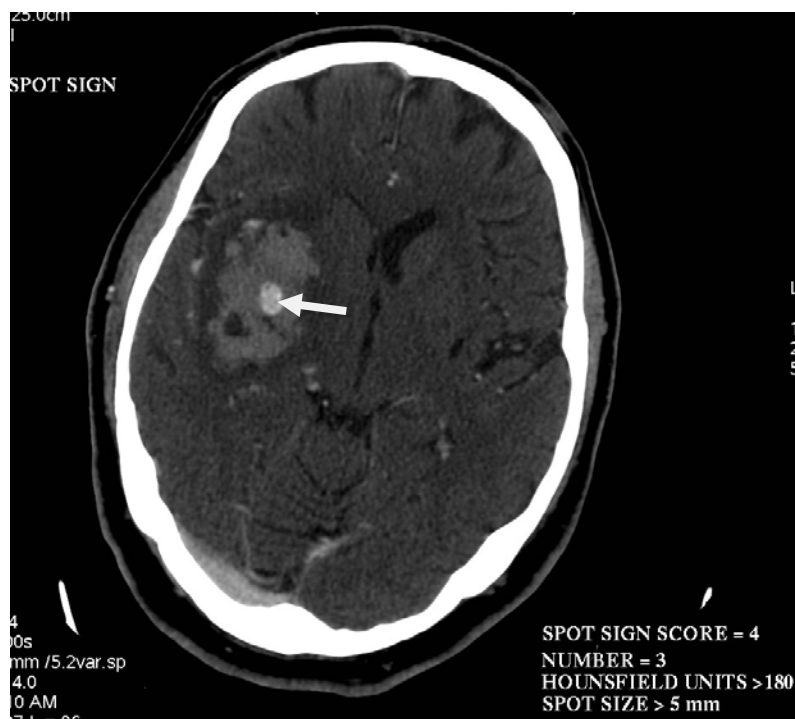


Figura 3. TC craneal a los 2-3 minutos de haber introducido contraste. Se observa como el spot sign inicial ha aumentado de tamaño (flecha). En este paciente se calculó un spot sign score de 4.



Figura 4. TC craneal de control a las 24 horas. Se trató con Vitamina K sin emplear factores de coagulación que revirtiesen inmediatamente la antiacoagulación, el hematoma presento un crecimiento de aproximadamente 40 cc con el desarrollo de complicaciones no presentes en TC previo (herniación subfalcial, invasión intraventricular e hidrocefalia). El paciente fallece.

Caso 2

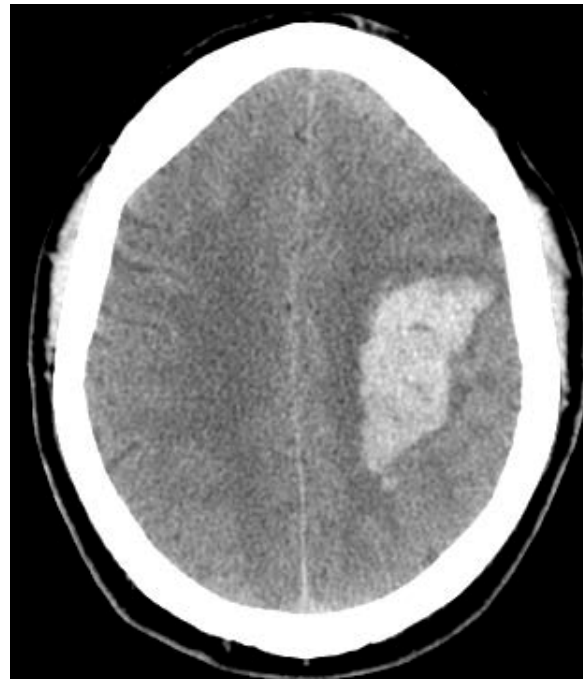


Figura 1. Paciente de mediana edad hipertenso y con cifras elevadas de presión arterial en el momento de su ingreso en la urgencia. Se visualiza un hematoma intraparenquimatoso espontáneo el lóbulo frontoparietal izquierdo.

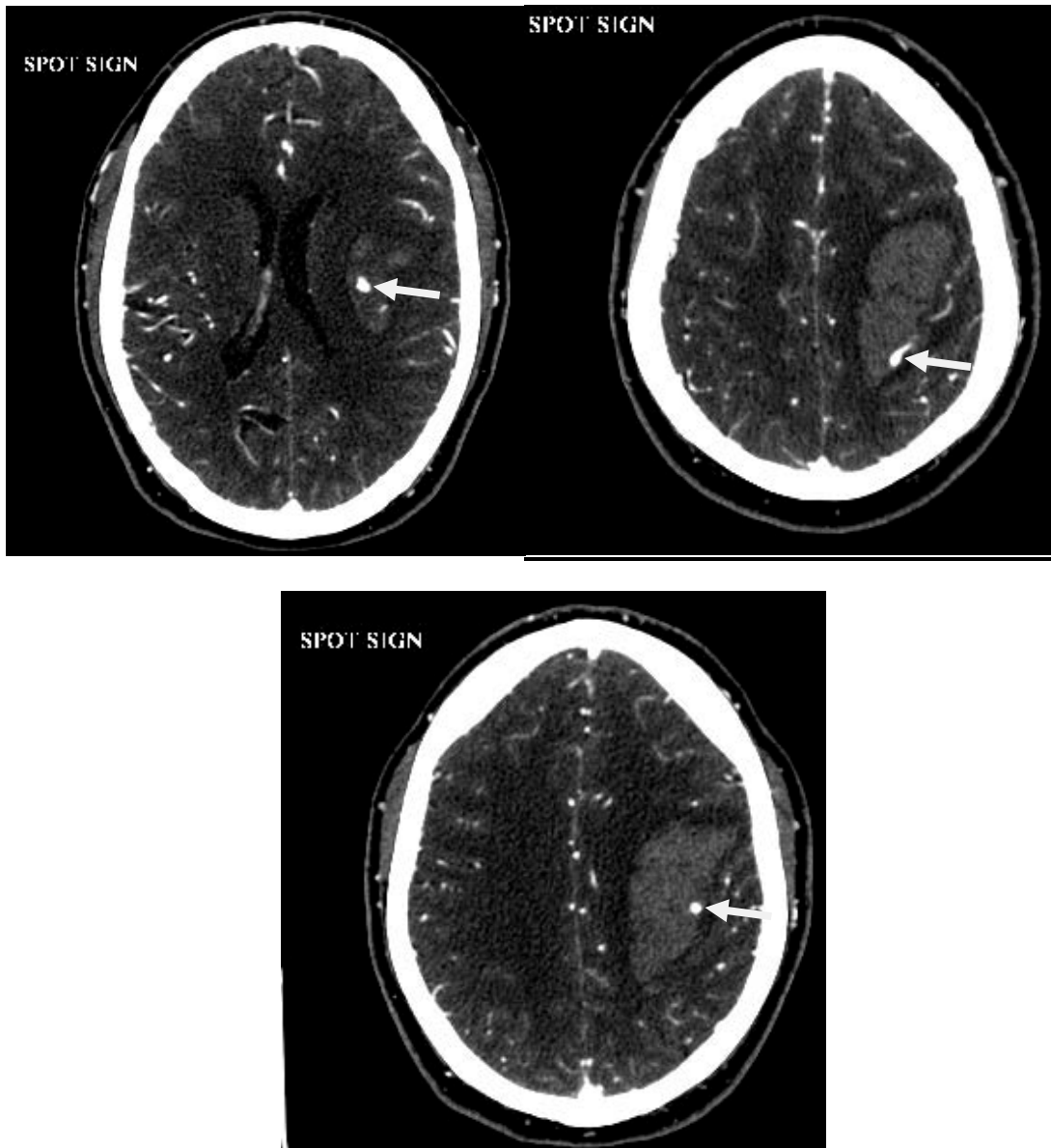


Figura 2. Angio-TC de polígono Willis. Múltiples focos de extravasación activa de contraste (spot sign) en relación a sangrado activo (flechas). Spot sign score = 4. Numero de spot > 3, UH del spot > 180 y tamaño spot > 5 mm.



Figura 3. Angio-TC de polígono de willis del mismo pacientes con reconstrucciones multiplanas en máxima intensidad (MIP) en planos coronales y sagital. Señalado con flechas múltiples spot sign.

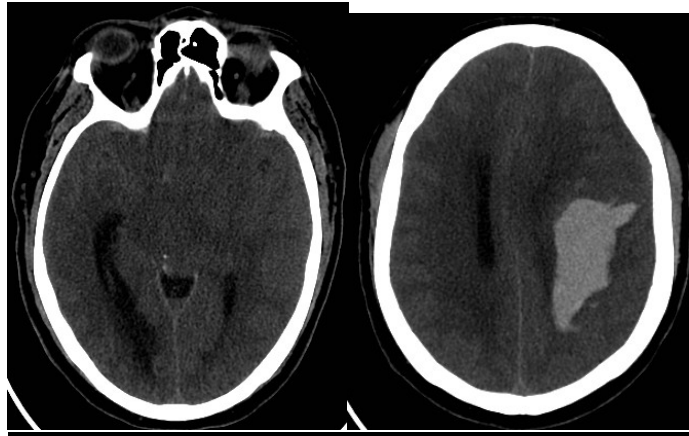
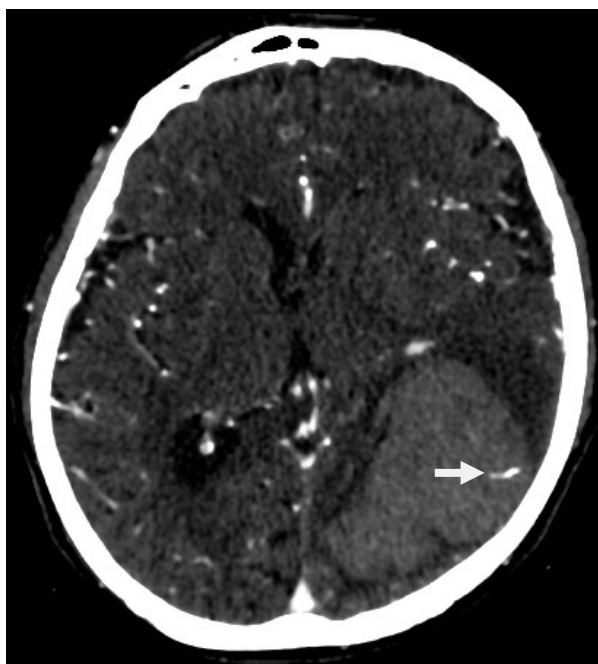


Figura 4. TC craneal sin contraste 24 horas después del mismo paciente. Se trató con fármacos antihipertensivos IV de forma no intensiva. El hematoma creció 21 cc condicionando una herniación subfalcial y trastentorial descendente.

Caso 3



Figura 1. Paciente de 73 años de edad tratada con acenocumarol. Presenta un gran hematoma parietotemporal izquierdo.



Figural 2. Angio-TC polígono de Willis visualizándose un foco de sangrado activo (spot sign) señalado con flecha.

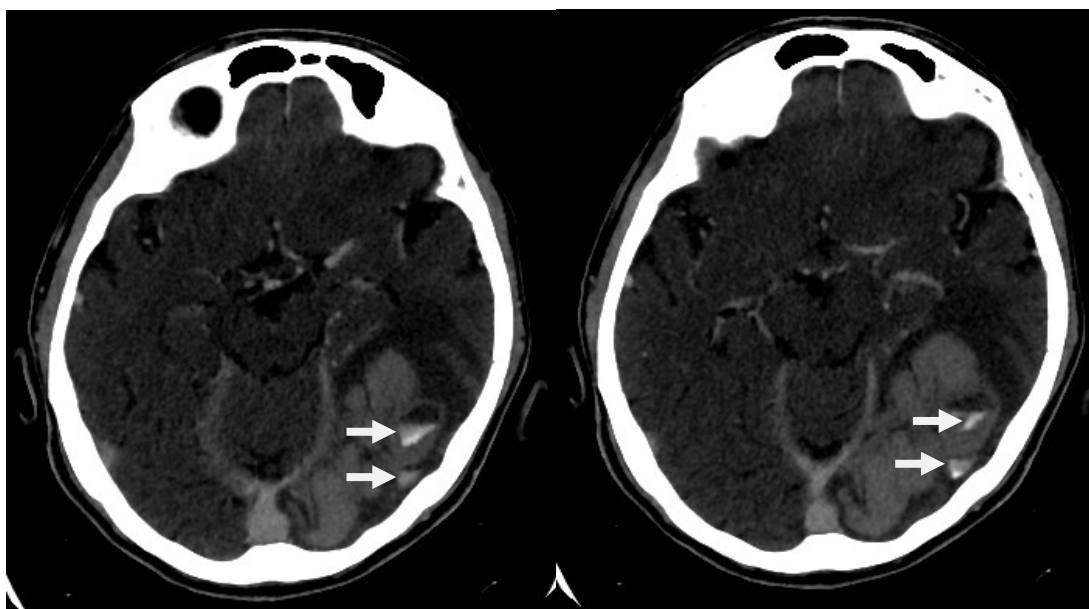


Figura 3. TC cráneo fase tardia a los 2-3 minutos de haber introducido contraste. Múltiples focos de sangrado activo no presentes en la angio-TC de

polígono de willis (flecha). Spot sign score = 2 (Numero spot sign =2, tamaño > 5 mm, unidades Hounsfield < 180).

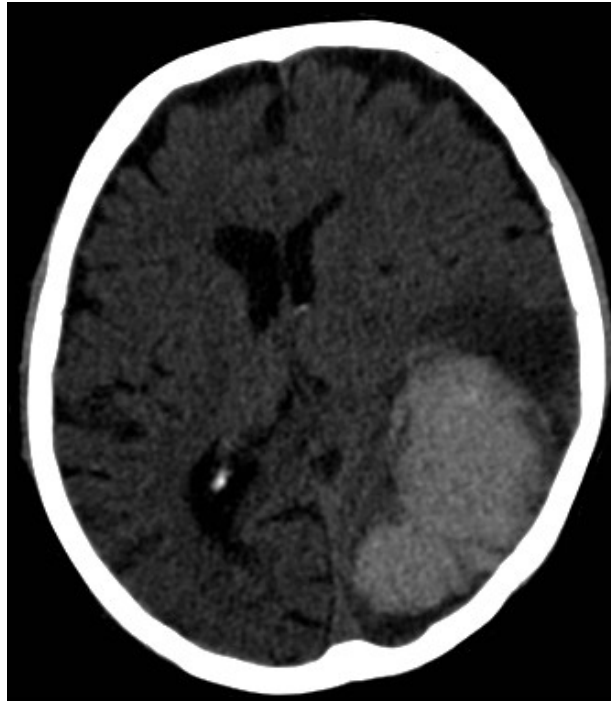


Figura 4. TC craneo sin contraste a las 24 horas. La paciente fue tratada con fármacos procoagulantes para revertir la anticoagulación (Prothromplex). El hematoma no aumentó de tamaño y no se desarrollaron nuevas complicaciones.

Caso 4



Figura 1. TC cráneo sin contraste. Mujer de 91 años hipertensa. Se visualiza un hematoma pequeño en ganglios basales izquierdos sin otra complicación.

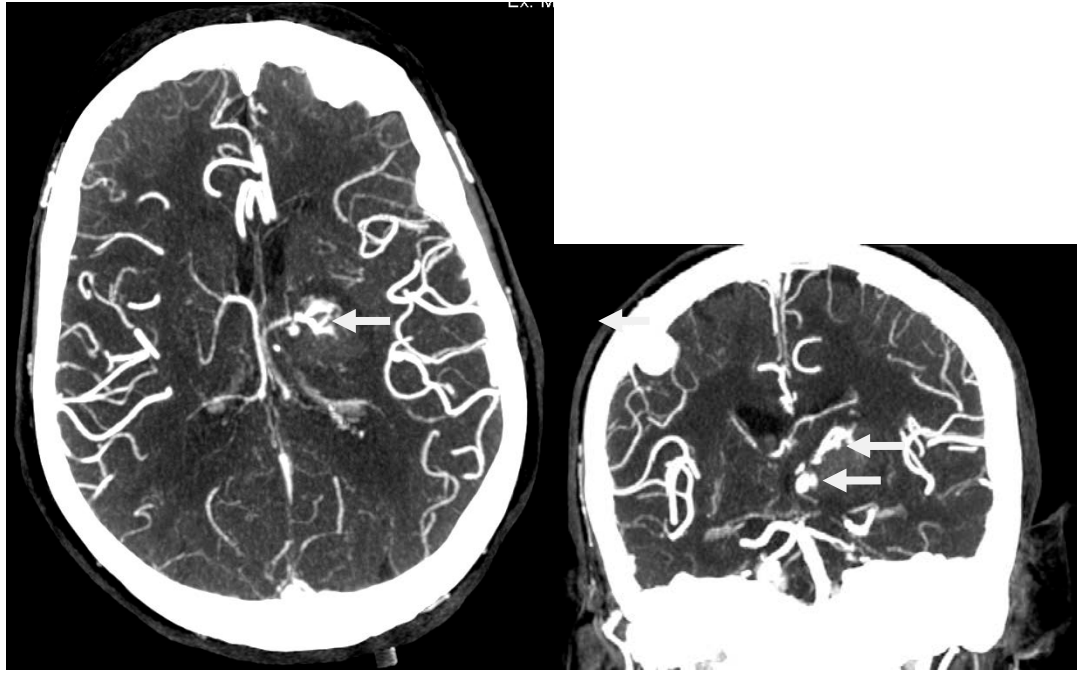


Figura 2. Angio TC del polígono de Willis. Gran foco de extravasación activa de contraste en el interior del mismo (flecha).

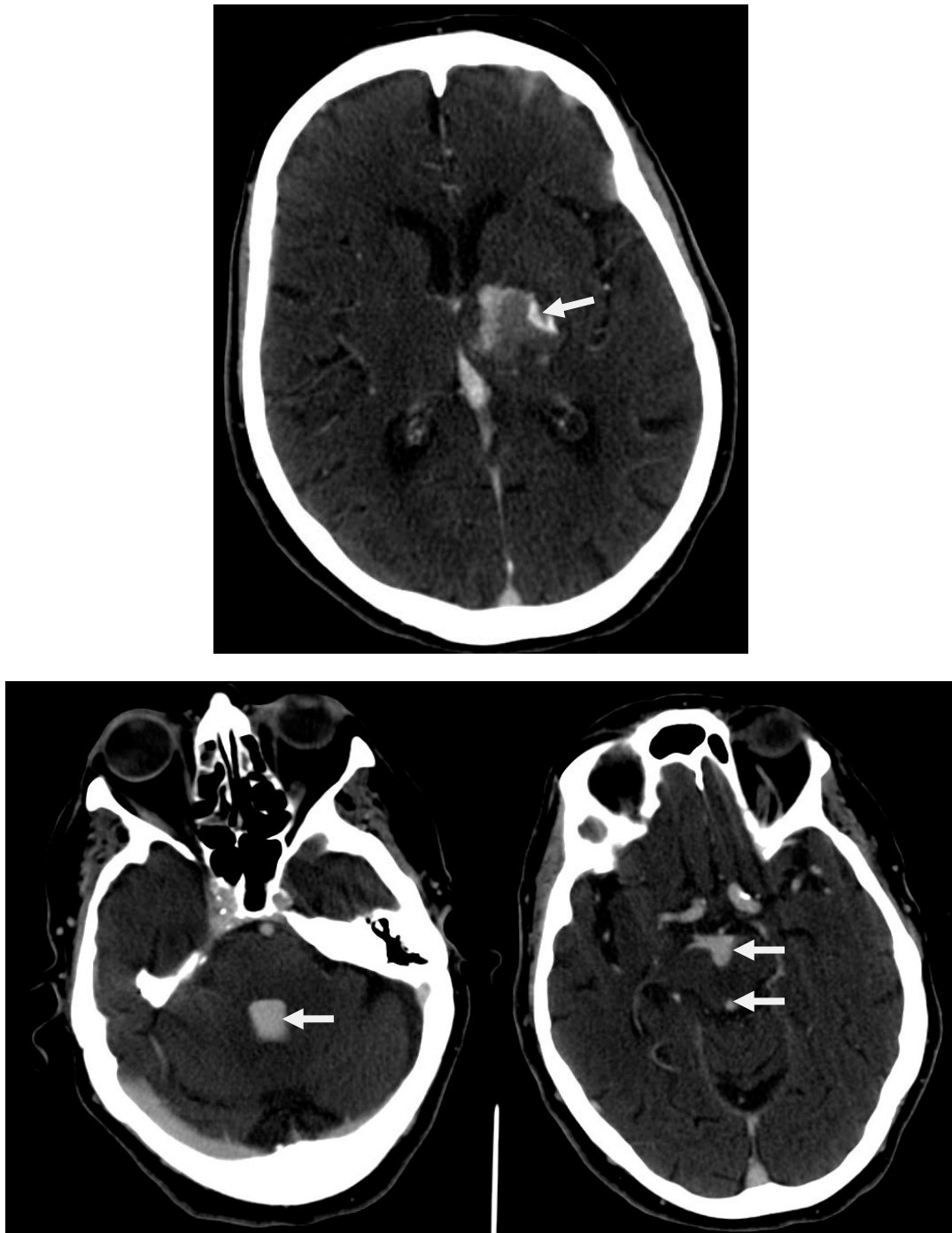


Figura 3. TC cráneo a los 2-3 minutos de haber introducido contraste. Se visualiza un crecimiento del hematoma en tan solo 2-3 minutos, con invasión intraventricular visualizándose extravasación activa del contraste en acueducto de Silvio, IV ventrículo y cisterna interpeduncular, la invasión intraventricular no estaba presente en el TC cráneo que se realizó 3 minutos antes. A los 20 minutos la paciente fallece.

Bibliografía

1. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke*.1993; 24 (6): 792-5.
2. López-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol*. 1995; 23 (123): 1.081-6.
3. Caicoya M, Rodriguez T, Laceras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez B. Stroke incidente in Asturias, 1990-1991. *Rev Neurol*. 1996; 24 (131): 806-11.
4. Génova-Maleras R, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C. Carga de enfermedad y tendencias de morbilidad de la población española. En: Abellán-García A, Puyol-Antolín R. Envejecimiento y dependencia. Una mirada al panorama futuro de la población española. Madrid: Mondial Assistance 2006; 107-124.
5. Boix R, Del Barrio JL, Saz P, Reñé R, Manubens JM, Lobo et al. Stroke prevalence among the spanish elderly: an análisis based on screening surveys. *BMC Neurology* 2006; 6 (36): 1-15.
6. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Previsiones de cambio en la población. Disponible en : <http://who.int/home-page/index.es.shtml>
7. Roquer J, Rodríguez Campello A, Gomis M. Sex differences in first-event acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1581-1585.
8. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. 2006. [acceso el 4 de Abril de 2008] Disponible en: <http://www.ine.es/>
9. Duran MA et al. Informe ISEDIC. Madrid: Consejo superior de investigaciones científicas; 2004 (2.ª edición).
10. Álvarez-Sabín J, Alonso de Leciñana M, Gallego J, Gil-Peralta A, Casado I et al. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología* 2006; 21 (10): 717-726.
11. Ekman M. Economic evidence in stroke: a review. *Eur J Health Econ*. 2004 Oct; 5. Suppl 1: S74-83.
12. Navarrete-Navarro P, Hart WM, Lopez-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *Eur J Neurol*. 2007 May; 14 (5): 556-62.
13. Oliva J, Osuna R, Jorgensen N (2008a). Una estimación de los costes de los cuidados informales en España, en Sergi Jiménez (coordinador) Aspectos económicos de la dependencia y el cuidado informal en España (en prensa).

14. Brott T et al. "Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage", *Stroke*. 1997; January 28(1): 1-5.
15. Wada et al. CT angiography "Spot Sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage, *Stroke* 2007; 38:1257-1262.
16. Delgado Almandoz et al. "The Spot Sign Score in Primary Intracerebral Hemorrhage Identifies Patients at Highest Risk of In-Hospital Mortality and Poor Outcome Among Survivors", *Stroke*. 2010; 41: 54-60.
17. Ederies A, Demchuk A, Chia T, et al. Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot sign negative patients, *Stroke*. 2009; 40: 1672-1676.
18. Andrew M Demchuk et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT), *Lancet Neurol* 2012; 11: 307–14.
19. Santanu Chakraborty et al. "Dynamic characterization of the CT Angiographic Spot sign", *LoS ONE* 9(3): e90431. doi:10.1371/journal.pone.0090431.
20. Craig S. Anderson et al. "Effects of Early Intensive Blood Pressure-Lowering Treatment on the Growth of Hematoma and Perihematomal Edema in Acute Intracerebral Hemorrhage: The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT)", *Stroke*. 2010; 41: 307-312.
21. Qureshi AI, Tariq N, Divani AA, et al. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH). *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):637-48. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b9e1a5.
22. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke*. 2004;35:1364-7.
23. Anderson CS, Heeley E, Huang Y et al. for the INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368:2355–65.
24. Delcourt C, Huang Y, Wang J et al. The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Int J Stroke* 2010; 5:110–6

25. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358:2127.
26. Diringer, M.N., Skolnick, B.E., Mayer, S.A., Steiner, T., Davis, S.M., Brun, N.C., et al.: Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke*. 2010; 41: 48- 53.
27. Batchelor, J y Grayson, A et al. A meta-analysis to determine the effect on survival of platelet transfusions in patients with either spontaneous or traumatic antiplatelet medication associated intracranial haemorrhage *BMJ* 2012.
28. Naidech, A. et al. Early Platelet Transfusion Improves Platelet Activity and May Improve Outcomes After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical Care* February 2012, Volume 16, Issue 1, pp 82-87)
29. Ott KH, Kase CS, Ojemann RG, Mohr JP. Cerebellar hemorrhage: diagnosis and treatment. A review of 56 cases. *Arch Neurol* 1974; 31:160.
30. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD000200.
31. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, 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.
32. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; 382:397.
33. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD000200.
34. Thompson AL, Kosior JC, Gladstone DJ, et al. Defining the CT angiography 'spot sign in primary intracerebral hemorrhage. *Can J Neurol Sci* 2009; 36: 456-61.
35. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281-1357.
36. American Diabetes Association diabetes care. Jan 2008, volume 31 (suppl. 1).

37. Ariesen, MJ, Claus, SP, Rinkel, GJ, Algra, A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*, 2003.
38. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas *Epidemiology of arterial hypertension in Spain. Present situation and perspectives* JR Banegas Banegas Hipertensión. 2005; 22: 353-62.
39. Gabriel R, Alonso M, Segura A, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1030-40.
40. Tratamiento anticoagulante oral: ¿warfarina o acenocumarol?. Francisco Javier Roncalés Servicio de Hematología. Instituto Catalán de Oncología (ICO). Hospital Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.
41. Vázquez Ruiz de Castroviejo E, Martín Barranco M, Martín Rubio A, et al. Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(1):55-60
42. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1996; 56: 409-416.
43. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke*. 1990; 21: 726-730.
44. Intracerebral Hemorrhage Associated With Oral Anticoagulant Therapy Current Practices and Unresolved Questions Thorsten Steiner, MD, PhD; Jonathan Rosand, MD, MSc; Michael Diringer, MD, FAHA (*Stroke*. 2006;37:256-262.)
45. Qureshi A, Tuhim S, Broderick J, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1450-60.
46. C.H.Lahoz, V. Mateos, X. Salas-Puig, A.Tuñón y L.M. Guisasola. Pronóstico de las hemorragias intracerebrales supratentoriales. *Neurología*. Volumen 9, número 7, agosto-septiembre 1994. *Neurocrit Care*. Dec 2012; 17(3): 421–428.
47. H. Bart Brouwers et al. CTA Spot Sign Predicts Hematoma Expansion in Patients with Delayed Presentation After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2012; 17:421-428.

48. Li N, Wang Y, Wang W, et al. Contrast extravasation on computed tomography angiography predicts clinical outcome in primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of 139 cases. *Stroke* 2011; 42:3441.
49. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, et al. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68:889.
50. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke* 2009; 40:2994.
51. Hallevi H, Abraham AT, Barreto AD, Grotta JC, Savitz SI. The spot sign in intracerebral hemorrhage: the importance of looking for contrast extravasation. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29: 217–220.
52. Wang YH, Fan JY, Luo GD, Lin T, Xie DX, Ji FY, Zhang XT. Hematoma volume affects the accuracy of computed tomographic angiography “spot sign” in predicting hematoma expansion after acute intracerebral hemorrhage. *Eur Neurol.* 2011;65:150–155.
53. Romero JM et al. Spot sign score predicts rapid bleeding in spontaneous intracerebral hemorrhage, *Emerg Radiol.* 2012 Jun; 19(3):195-202.
54. H. Bart Brouwers et al. Clinical Applications of the Computed Tomography Angiography Spot Sign in Acute Intracerebral hemorrhage: A Review. *Stroke.* 2012; 43: 3427-3432.
55. Delgado Almandoz et al. “CT angiography spot sign predicts in-hospital mortality in patients with secondary intracerebral hemorrhage, *J NeuroIntervent Surg* doi:10.1136/neurintsurg-2011-01006.
56. H. Bart Brouwers et al. “Computed Tomography Angiography Spot Sign Does Not Predict Case Fatality in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage With Intraparenchymal Extension”, *Stroke.* 2013; 44: 1590-1594.
57. H. Bart Brouwers et al. “CT angiography spot sign in intracerebral hemorrhage predicts active bleeding”, *Neurology* September 2, 2014 vol. 83 no. 10 883-889.
58. S. Gazzola et al. Vascular and Nonvascular Mimics of the CT Angiography “Spot Sign” in Patients With Secondary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2008; 39: 1177-1183.