

PAPEL DEL *DIFFUSION TENSOR IMAGING* EN
LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL
COMO MARCADOR PREDICTIVO DEL
ESTADO MOTOR Y EVOLUCIÓN FUNCIONAL
EN PACIENTES CON HEMORRAGIA
INTRACEREBRAL

Mikel Terceño Izaga

Per citar o enllaçar aquest document:
Para citar o enlazar este documento:
Use this url to cite or link to this publication:
<http://hdl.handle.net/10803/565633>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.ca>

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons Reconeixement-NoComercial

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial licence



TESIS DOCTORAL

PAPEL DEL DIFFUSION TENSOR IMAGING EN
LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL
COMO MARCADOR PREDICTIVO DEL
ESTADO MOTOR Y EVOLUCIÓN FUNCIONAL
EN PACIENTES CON HEMORRAGIA
INTRACEREBRAL.

Mikel Terceño Izaga

2017



TESIS DOCTORAL

PAPEL DEL DIFFUSION TENSOR IMAGING EN
LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL
COMO MARCADOR PREDICTIVO DEL
ESTADO MOTOR Y EVOLUCIÓN FUNCIONAL
EN PACIENTES CON HEMORRAGIA
INTRACEREBRAL.

Mikel Terceño Izaga

2017

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR,
BIOMEDICINA Y SALUD.

Dirigida por:

Dra. Yolanda Silva Blas
Dr. Joaquín Serena Leal
Dr. Josep Puig Alcàntara
Tutor: Dr. Enric Verdú Navarro

Memoria presentada para optar al título de doctor por la Universitat de Girona

*“Alone we go faster.
Together we go further”.*

Proverbio africano

AGRADECIMIENTOS

Concluir una tesis no es tarea sencilla. Requiere esfuerzo, dedicación y mantener la cabeza serena en los momentos difíciles. Es un proceso que te pone a prueba y obliga a sacar lo mejor de ti. En cambio, solo es una etapa más de una larga carrera profesional, y vital, que es la Medicina.

En mi caso, todo empezó hace ya un tiempo, una tarde de hace más de 25 años, cuando en el salón de casa de Orduña le prometí a mi abuelo que sería médico para curarle. Llegué tarde.

Muchas cosas han pasado desde entonces, y ninguna la borraría. Compañeros y amigos de colegio y Universidad, con los que he sufrido, reído y disfrutado, dentro y fuera de las clases. Edu, Jose, Álvaro, Gorca, Kalo y Marta, gracias por tan buenos momentos. Las prácticas médicas en los hospitales de Pamplona, Kenya, el equipo de baloncesto, miles de horas de estudio en Oviedo preparando el MIR y tras todo esto, Girona y la Neurología se pusieron en mi camino, quién lo diría, una botella de agua tuvo mucho que ver... Bendita botella.

Gracias a esto he conocido una tierra formidable y una gente increíble que me ha enseñado mucho. Es justo agradecer el aprendizaje médico y humano recibido durante estos años. Gracias Joaquín por ser un estandarte y no rendirte nunca, ese ejemplo de sencillez, pasión y constancia, estás a punto de conseguir tu último objetivo marcado del neurointervencionismo en Girona, enhorabuena, te lo mereces. Gracias a mis "resis" mayores René y Cecile por cuidarme, guiarme y aprender de vuestra forma de trabajar, tan diferentes pero tan necesarios... Gracias a mis "resis" pequeñas, Cris y Olga por acompañarme y hacerlo tan fácil. Al resto de adjuntos de Neurología por su sapiencia y generosidad, Albert, David, Rosa, Lluís, Fabián, Mar, Erelido, Boris... A Glòria y a Enfermería por su paciencia y dedicación. Y como no a los pacientes, por su saber estar y saber dejarse cuidar, por su confianza y sus palabras, siempre un aliento para seguir trabajando por ellos. Gracias a Josep y Gerard, porque sin vuestra extraordinaria dedicación y pasión, esta tesis no hubiera sido posible.

Gracias a mis padres por darme el ejemplo diario de la constancia, la dedicación, el trabajo y la generosidad incondicionales, hicisteis todo lo necesario para que cumpliera mi sueño. En los momentos más difíciles me habéis mantenido a flote. Os debo mucho... Gracias Amaia por ser valiente y hacer tu camino, me enseñas aún siendo la pequeña.

Gracias a mis tíos por su apoyo y por estar pendientes de mí. Vuestro "galeno" a servir. Mucha fuerza Valero, demuestra cómo rugen los leones en las batallas.

Gracias a Carlos, Sebas, Rosa, Carol... que tanto me habéis enseñado y por abrirme vuestra casa que es ahora la mía. Hace un año comencé un viaje apasionante y lleno de retos, con vosotros es todo más fácil.

Gracias a mis amigos que me llevo de aquí para siempre. Aleix, un hermano, Neus la inconformista que siempre pelea y Borja el soñador que no se rinde. Sois ya parte de mí y os llevaré siempre dentro... ¿siguiente destino?

Y como no, gracias a mi compañera de vida, amiga y confidente, por estar siempre ahí, por escucharme, sufrirme y apoyarme sin fisuras, por enseñarme tu dureza que es "tu resistencia", por ser una todoterreno, por no desfallecer, por sobreponerte a todo, por tus inagotables sonrisas y por tu saber hacer tanto dentro como fuera del hospital, por enseñarme sin saberlo... Sin ti no estaría aquí, ni sería yo, siempre gracias, Yolanda.

Me acuerdo de ti también, abuela, a pesar de que ese miserable Alzheimer te haya robado nuestros recuerdos, yo los mantengo vivos, y en lo más profundo de tu mirada, reconozco ese amor y cariño que siempre me has dado. Sé que estás orgullosa de mi, gracias por tu tesón y por ser una excelente matriarca.

En fin, no pude elegir una profesión más bonita y con retos más ilusionantes y motivantes, ni unos compañeros de viaje mejores. Gracias por lo que me habéis dado, que es lo que soy.

El camino no ha hecho más que comenzar.

P.D.: abuelo, te debía una, va por ti.

ABREVIATURAS

AAC: angiopatía amiloidea cerebral.

ACC: angiografía cerebral convencional.

ACO: anticoagulantes orales.

AD: antidepresivos.

ADC: Apparent Diffusion Coefficient.

AP: antiagregantes plaquetarios.

ATTACH: Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage.

AUC: área bajo la curva.

AVK: antagonistas de la vitamina K.

BPCI: brazo posterior de cápsula interna.

CDA: coeficiente de difusión aparente.

CI: cápsula interna.

CLEAR: the Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage.

CRH: crecimiento relevantes del hematoma.

cm: centímetros.

DM: diabetes mellitus.

DNP: deterioro neurológico precoz.

DNT: deterioro neurológico tardío.

DS: desviación standard.

DSL: dislipemia.

DTI: Diffusion Tensor Imaging.

DVA: anomalía del desarrollo venoso.

DW: degeneración walleriana.

E: especificidad.

EC: extravasación de contraste.

EP: edema perihematoma.

FA: anisotropía fraccionada.

FLAIR: Fluid Attenuation Inversion Recovery.

FSC: flujo sanguíneo cerebral.

Gd: gadolinio.

HIC: hemorragia intracerebral.

HIV: hemorragia intraventricular.

HSA: hemorragia subaracnoidea.

HTA: hipertensión arterial.

IC: infarto cerebral.

INTERACT: Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial.

INR: International Normalized Ratio.

ISRS: inhibidores de la recaptación de la serotonina.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

MAV: malformación arterio-venosa.

ml: mililitros.

mmHg: milímetros de mercurio.

mNIHSS: NIHSS motora.

mRS: escala de Rankin modificada.

MVC: malformación venosa cerebral.

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

OR: odds ratio.

PRIDE: Philips Research Integrated Development Environment.

rFVIIa: factor VII activado recombinante.

rFA: ratio de anisotropía fraccionada.

RM: resonancia magnética.

ROC: Receiver Operating Characteristic.

ROI: Region Of Interest.

rtPA: activador de plasminógeno tisular recombinante.

S: sensibilidad.

STICH: Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage.

SWI: Susceptibility Weighted Imaging.

TA: tensión arterial.

TAD: tensión arterial diastólica.

TAS: tensión arterial sistólica.

TC: tomografía computerizada.

TCE: tracto corticoespinal.

UH: unidad Hounsfield.

UI: unidad de ictus.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Secuencias de DTI en HIC.....	2
Figura 2.	Hemorragia hipertensiva.	8
Figura 3.	Muestra anatomopatológica de AAC	9
Figura 4.	Hemorragia lobar en la AAC	10
Figura 5.	Microsangrados en RM cerebral	11
Figura 6.	Aneurisma en la angiografía cerebral	15
Figura 7.	MAV en angiografía cerebral.....	16
Figura 8.	Cavernoma en RM cerebral	17
Figura 9.	Degeneración walleriana en RM	24
Figura 10.	“Spot sign” en angioTC	28
Figura 11.	Microangiopatía hipertensiva en RM cerebral.....	32
Figura 12.	Angiografía cerebral	35
Figura 13.	Patrones de extravasación de contraste	38
Figura 14.	Hemorragia cerebelosa	47
Figura 15.	Anisotropía fraccionada.....	57
Figura 16.	Tractografías	70
Figura 17.	Tractografías del TCE en HIC	71
Figura 18.	Evolución funcional a los 3 meses	80
Figura 19.	rFA del TCE total basal y evolución motora.....	84
Figura 20.	rFA del TCE total basal y evolución funcional.....	84
Figura 21.	Curva ROC: rFA TCE total basal y mNIHSS	85
Figura 22.	Curva ROC: rFA TCE total basal y mRS	90
Figura 23.	Evolución de la FA del TCE	96
Figura 24.	Evolución de la rFA del TCE	97
Figura 25.	Evolución de la rFA en mNIHSS= 0-3.....	101
Figura 26.	Evolución de la rFA en mNIHSS= 4-8.....	101
Figura 27.	Curva ROC: rFA TCE basal-30 días y mNIHSS	102
Figura 28.	Evolución de la rFA en mRS= 0-2.....	107
Figura 29.	Evolución de la rFA en mRS= 3-5.....	107
Figura 30.	Curva ROC: rFA TCE basal-30 días y mRS	108

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Tumores intracraneales causantes de HIC	19
Tabla 2.	Degeneración walleriana y RM.....	24
Tabla 3.	Criterios diagnósticos de “spot sign”	28
Tabla 4.	Evolución cronológica de la HIC en RM cerebral.....	30
Tabla 5.	Factores predictores de crecimiento relevante del hematoma.....	37
Tabla 6.	Recomendaciones generales para la evacuación quirúrgica de la HIC.....	48
Tabla 7.	Variables radiológicas incluidas en el análisis de la muestra.....	71
Tabla 8.	Principales variables epidemiológicas y factores de riesgo de la muestra.....	76
Tabla 9.	Descripción de las etiologías de la HIC.....	76
Tabla 10.	Descripción de las principales variables de laboratorio, TA y NIHSS	77
Tabla 11.	Mediciones de DTI mediante secuencias de FA basales.....	78
Tabla 12.	Ratios medias en los 3 niveles diferentes mediante FA.....	78
Tabla 13.	Descripción de las principales variables radiológicas	78
Tabla 14.	Descripción de los diferentes patrones de EC mediante RM basal en el total de la muestra	79
Tabla 15.	Descripción de la evolución clínica	79
Tabla 16.	Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses I	81
Tabla 17.	Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses II	83
Tabla 18.	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA del TCE total con el estado motor a los 3 meses	86
Tabla 19.	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la tractografía y DTI combinada con el estado motor a los 3 meses	86
Tabla 20.	Regresión logística del estado motor a los 3 meses.....	87
Tabla 21.	Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses I	88
Tabla 22.	Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses II	89
Tabla 23.	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA	

	del TCE total con el estado funcional a los 3 meses.....	91
Tabla 24.	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la tractografía y DTI combinada con el estado funcional a los 3 meses	91
Tabla 25.	Regresión logística del estado funcional a los 3 meses.....	92
Tabla 26.	Descripción de las variables epidemiológicas, factores de riesgo y marcadores clínicos basales (n=16)	93
Tabla 27.	Descripción de las principales variables de laboratorio (n=16).....	94
Tabla 28.	Descripción de la evolución clínica (n=16)	95
Tabla 29.	Descripción de las variables radiológicas: basal y 30 días (n=16).....	95
Tabla 30.	Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses I (n=16).....	98
Tabla 31.	Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses II (n=16).....	98
Tabla 32.	Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses III (n=16).....	99
Tabla 33.	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA del TCE total basal con el estado motor a los 3 meses (n=16).....	103
Tabla 34.	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA de la protuberancia 30 días con el estado motor a los 3 meses (n=16)	103
Tabla 35.	Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses I (n=16).....	104
Tabla 36.	Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses II (n=16).....	105
Tabla 37.	Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses III (n=16).....	105
Tabla 38.	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA del TCE total basal con el estado funcional a los 3 meses (n=16).....	109
Tabla 39.	Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA de la protuberancia 30 días con el estado funcional a los 3 meses (n=16)	109
Tabla 40.	Regresión logística del estado funcional a los 3 meses (n=16)	110

RESÚMENES

RESUMEN

La hemorragia intracerebral (HIC) es la segunda causa de ictus en la población general y la primera entre los menores de 40 años. Esta patología conlleva una alta morbimortalidad. Entre el 30 y el 50% de los pacientes fallecen durante el primer mes tras el ictus y únicamente un 20% viven de forma independiente a los 6 meses.

Hoy en día, aún existe una gran incertidumbre por parte del clínico en cuanto al manejo del paciente con HIC en la fase aguda, debido a la falta de herramientas útiles que permitan predecir con una elevada certeza, la evolución clínica de estos pacientes.

Secuencias específicas de resonancia magnética (RM) cerebral como son el *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) y la tractografía, se han postulado en los últimos años, como herramientas de neuroimagen útiles para predecir el déficit motor y el estado funcional a largo plazo, mediante el estudio del tracto corticoespinal (TCE) en los primeros días desde el inicio de los síntomas, en pacientes con ictus isquémico. Su estudio y aplicabilidad en la HIC es mucho más limitado, habiendo pocas series de casos publicadas y poco comparables entre sí.

La presente tesis doctoral, pretende estudiar si la evaluación del TCE mediante secuencias de DTI y tractografía en las primeras 12 horas desde el inicio de la HIC, es capaz de predecir el déficit motor y el estado funcional a los 3 meses.

Los resultados de esta tesis permiten afirmar que la anisotropía fraccionada (FA) del TCE, evaluada en las primeras 12 horas desde el inicio de la HIC es un excelente predictor independiente y precoz de la función motora y del pronóstico funcional a los 3 meses en pacientes que sufren una HIC. Además, el estudio mediante la misma técnica a los 30 días, no ofrece mejores resultados.

Por tanto, la inclusión de secuencias de RM como el DTI en el estudio de la HIC en la fase aguda, permitiría identificar aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de un tratamiento médico y rehabilitador intensivos desde las primeras horas, así como facilitar la información en cuanto al pronóstico a pacientes y familiares.

RESUM

L'hemorràgia intracerebral (HIC) és la segona causa d'ictus en la població general i la primera entre els menors de 40 anys. Aquesta patologia comporta una alta morbimortalitat. Entre el 30 i el 50% dels pacients moren durant el primer mes després de l'ictus i únicament un 20% viuen de forma independent als 6 mesos.

Avui en dia, encara existeix una gran incertesa per part del clínic pel que fa al maneig del pacient amb HIC en la fase aguda, a causa de la manca d'eines útils que permetin predir amb una elevada certesa, l'evolució clínica d'aquests pacients.

Seqüències específiques de ressonància magnètica (RM) cerebral com són el *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) i la tractografia, s'han postulat en els últims anys, com a eines de neuroimatge útils per a predir el dèficit motor i l'estat funcional a llarg termini, mitjançant l'estudi del tracte corticoespinal (TCE) en els primers dies des de l'inici dels símptomes, en pacients amb ictus isquèmic. El seu estudi i aplicabilitat en l'HIC és molt més limitat, havent-hi poques sèries de casos publicades i poc comparables entre si.

La present tesi doctoral, pretén estudiar si l'avaluació del TCE mitjançant seqüències de DTI i tractografia en les primeres 12 hores des de l'inici de l'HIC, és capaç de predir el dèficit motor i l'estat funcional als 3 mesos.

Els resultats d'aquesta tesi permeten afirmar que l'anisotropia fraccionada (FA) del TCE, avaluada en les primeres 12 hores des de l'inici de l'HIC és un excel·lent predictor independent i precoç de la funció motora i del pronòstic funcional als 3 mesos en pacients que pateixen una HIC. A més, l'estudi mitjançant la mateixa tècnica als 30 dies, no ofereix millors resultats.

Per tant, la inclusió de seqüències de RM com el DTI en l'estudi de l'HIC en la fase aguda, permetria identificar aquells pacients que poguessin beneficiar-se d'un tractament mèdic i rehabilitador intensius des de les primeres hores, així com facilitar la informació pel que fa al pronòstic a pacients i familiars.

SUMMARY

Intracerebral hemorrhage (ICH) is the second cause of stroke in the general population and the first among those under 40 years of age. This pathology leads to high morbidity and mortality. Between 30 and 50% of patients die during the first month after stroke and only 20% of them, live independently at 6 months.

Nowadays, there is still a great uncertainty on the part of the clinician regarding the management of the patient with ICH in the acute phase, due to the lack of useful tools that allow to predict with high certainty, the clinical evolution of these patients.

Specific sequences of magnetic resonance imaging (MRI) in the brain, such as Diffusion Tensor Imaging (DTI) and tractography, have been postulated recently as useful neuroimaging tools to predict motor deficit and long-term functional outcome, studying the corticospinal tract (CT) in the first days after the symptoms onset, in patients with ischemic stroke. It's study and applicability in the ICH is much more limited, there are few case series published and not fully comparable among them.

The present thesis, aims to study whether the evaluation of the CT through DTI and tractography sequences in the first 12 hours from the ICH onset, is able to predict the motor and functional outcome at 3 months.

The results of this thesis allow us to affirm that the fractional anisotropy (FA) valours of the CT, evaluated in the first 12 hours since the ICH onset, is an excellent independent and early predictor of motor function and functional prognosis at 3 months in patients with HIC. In addition, the study with the same sequences at 30 days, does not demonstrate better results.

Therefore, the inclusion of MRI sequences such as DTI in the study of ICH in the acute phase, would allow the identification of those patients who could benefit from intensive medical and rehabilitative therapies from the first hours, as well as providing information regarding the prognosis to patients and relatives.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	1
2. Epidemiología de la hemorragia intracerebral	7
3. Etiología de la hemorragia intracerebral	8
3.1 Hipertensión arterial	8
3.2 Angiopatía amiloide cerebral	9
3.3 Alcohol	11
3.4 Fármacos	12
3.5 Drogas	14
3.6 Aneurismas	14
3.7 Malformaciones vasculares	15
3.8 Tumores y metástasis	18
3.9 Vasculopatías	20
3.10 Miscelánea	20
4. Clínica de la hemorragia intracerebral	21
5. Fisiopatología de la hemorragia intracerebral	22
6. Diagnóstico de la hemorragia intracerebral	26
6.1 TC	27
6.2 AngioTC	28
6.3 RM	29
6.4 Angiografía cerebral	33
7. Factores pronósticos de la hemorragia intracerebral	36
7.1 ICH score	36
7.2 Extravasación de contraste	37
7.3 Edema perihematoma	40
7.4 Hemorragia intraventricular	40
7.5 Volumen de hematoma	41
8. Tratamiento de la hemorragia intracerebral	43
8.1 Tensión arterial	44
8.2 Factor VIIa recombinante	45
8.3 Evacuación quirúrgica del hematoma	46

8.4	Rehabilitación física.....	48
9.	Tracto corticoespinal.....	51
10.	Diffusion Tensor Imaging.....	53
10.1	Antecedentes.....	53
10.2	Difusión.....	53
10.3	Imagen de difusión.....	55
10.4	Difusión anisotrópica.....	56
10.5	Cálculo de tensor de difusión.....	58
10.6	Visualización bidimensional y reconstrucción de las fibras (tractografía).....	59
10.7	Experiencia y utilidad del DTI en el IC.....	61
10.8	El papel del DTI en la HIC.....	62
11.	Justificación del estudio.....	64
12.	Hipótesis del estudio.....	66
13.	Objetivo del estudio.....	66
14.	Metodología.....	67
15.	Resultados.....	74
15.1	Resultados DTI basal con la evolución funcional y motora.....	74
15.1.1	Análisis en función de la evolución motora.....	81
15.1.2	Análisis en función de la evolución funcional.....	88
15.2	Resultados comparativos DTI basal y 30 días con la evolución motora y funcional.....	93
15.2.1	Análisis en función de la evolución motora.....	97
15.2.2	Análisis en función de la evolución funcional.....	104
16.	Discusión.....	111
17.	Conclusiones.....	118

I. Anexos.....	120
II. Bibliografía.....	125

1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia intracerebral (HIC) espontánea es la segunda causa más frecuente de ictus en la población general, por detrás del ictus isquémico, representando entre un 10-15% del total, y es la primera causa de ictus en la población menor de 40 años. Algunos de los factores de riesgo que se han asociado con la HIC son la hipertensión arterial (HTA), la edad, el sexo masculino y el consumo de alcohol. De todos ellos, la HTA es el más importante, siendo la causa de hasta el 70% de todas las HIC. En diferentes estudios se ha encontrado una relación inversa entre los niveles de colesterol-LDL y el riesgo de HIC, especialmente en aquellas de localización subcortical o de origen hipertensivo (1-5).

Entre el 30 y 50% de los pacientes fallecen durante el primer mes tras la HIC, la mitad de los cuales lo hacen durante los primeros dos días y únicamente el 20% viven de forma independiente a los 6 meses. Los factores predictores de mal pronóstico más importantes son la edad, la situación neurológica y el volumen del hematoma al ingreso y el crecimiento del hematoma, así como la presencia de sangre intraventricular. Algunos estudios han identificado que las órdenes de no resucitación durante el primer día de hospitalización son un predictor independiente de mal pronóstico y que estas decisiones son, en ocasiones, basadas en la incertidumbre en cuanto al pronóstico clínico (3,6).

En los últimos años se han utilizado técnicas de neuroimagen avanzada como la angiografía por tomografía computerizada (TC) y secuencias de resonancia magnética (RM) para profundizar en el diagnóstico y pronóstico de la HIC. Algunos autores han planteado que los estudios de RM avanzada, basada en tensor de difusión (en nomenclatura anglosajona, Diffusion Tensor Imaging o DTI) y tractografía, pueden ayudar a predecir el déficit motor a largo plazo y la evolución clínica de estos pacientes (7,8).

Los estudios basados en DTI han permitido evaluar el daño axonal secundario al infarto cerebral y se han considerado un biomarcador predictivo independiente del pronóstico del déficit motor, sin embargo, su utilidad en la HIC está poco estudiada. El DTI permite evaluar la integridad de los tractos de la sustancia blanca cerebral mediante parámetros cuantitativos (obtención de índices anisotrópicos) y cualitativos (tractografía). La anisotropía fraccional (Fractional Anisotropy, FA) es el índice anisotrópico más utilizado para el estudio de la degeneración walleriana (DW), así como para evaluar el daño en los haces corticoespinal y fascículo arcuato. La FA es una variable numérica cuyos valores arbitrarios oscilan entre 0 (máxima isotropía, como la observada en ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular). La FA es un parámetro dinámico que varía a lo largo de la evolución de un infarto cerebral o una HIC. Cuanto mayor es la caída de la FA en fases precoces de la enfermedad, peor suele ser el pronóstico funcional del paciente (19).

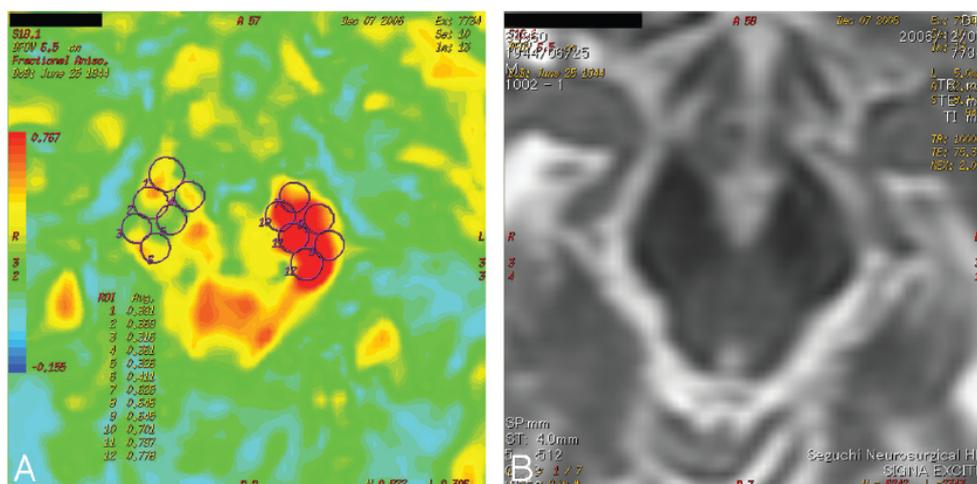


Figura 1. Secuencias de DTI en HIC. A. Mapa de DTI-color centrado a nivel del pedúnculo cerebral, en el que se observa un marcado descenso de los valores de FA en el lado derecho. B. Imagen correspondiente a secuencia potenciada en T2, que no muestra cambios de señal a nivel del pedúnculo cerebral derecho. Tomada de Kusano et al (7).

La tractografía utiliza los datos adquiridos mediante DTI para crear una reconstrucción tridimensional de las fibras de sustancia blanca. Dicha modalidad permite estudiar topográficamente la relación de la lesión cerebral respecto al tracto de interés. Ante una DW, el tracto corticoespinal (TCE) afectado presentará una reducción en los valores de FA, un menor calibre respecto al homónimo contralateral (normal), así como una menor intensidad de señal debido a la caída de los valores de FA (19,20). Los valores normales de referencia del TCE se sitúan en el rango de 0.65-0.70 (13).

Los trabajos que estudian el tracto corticoespinal mediante DTI y tractografía tras una HIC son series de pocos casos. En su inmensa mayoría pertenecen a grupos del continente asiático y con diferentes tiempos en cuanto a la adquisición del protocolo de imagen RM, desde el tiempo de inicio de los síntomas (9,10). La mayoría de estos estudios, presentan datos con protocolos de imagen realizados a partir de las 48 horas tras la HIC. No existen trabajos publicados con DTI en las primeras 12 horas. Se desconoce si la realización de un protocolo de imagen avanzada basado en RM con inclusión de técnicas de DTI en la fase hiperaguda puede predecir el déficit motor y/o del lenguaje a largo plazo.

Nuestro grupo ha demostrado que las técnicas de DTI pueden ayudar a predecir con fiabilidad el pronóstico funcional en pacientes tras un infarto cerebral (IC). En una serie prospectiva de 60 pacientes con IC evaluados dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas se estudió la afectación del TCE mediante DTI en el córtex motor y premotor, el centro semioval, corona radiata y brazo posterior de la cápsula interna (BPCI) en la RM al ingreso, a los 3 días y 30 días. La gravedad del déficit motor se evaluó mediante los sub-ítems motores de la escala NIHSS y pudimos observar como la afectación del TCE en el BPCI en la fase aguda (basal y a los 3 días) era un marcador predictivo independiente de mal pronóstico a los 3 meses (14). Además, en la misma serie de pacientes observamos como los valores disminuidos de FA medidos en la protuberancia,

mediante regiones de interés (región of interest, ROI) a los 30 días, se correlacionaron de forma significativa con el déficit motor al día 30, probablemente atribuible al componente de degeneración walleriana (13). Dichos valores de FA en el TCE cuantificados en la protuberancia fueron predictivos de mala evolución funcional motora a los 2 años, valorada a través de un test específico de motricidad (11). Valores de FA más bajos se han correlacionado además con mayor tiempo de evolución del IC (12).

El estudio del TCE mediante secuencias de DTI en pacientes con HIC es mucho más limitada. Desde 2007 se han publicado algunos trabajos que estudian mediante la realización de RM cerebral, en diferentes tiempos desde el inicio de los síntomas, la utilidad del DTI y la tractografía como factor predictor del déficit motor a largo plazo en pacientes con HIC (9,10,15). En 2009, Kusano et al. estudiaron 18 pacientes con HIC supratentorial mediante RM en las primeras 48 horas de clínica, concluyendo que la ratio de FA (rFA), cociente entre la FA del lado sano (contralateral) y el afecto (ipsilateral) por el hematoma, se correlacionaba significativamente con el grado de paresia al día 0 y 28, así como con el mRS al 28 día. Establecieron un punto de corte de 0,85 con una sensibilidad y especificidad del 100% (valores en la rFA por debajo de este punto se correlacionaban con mayor déficit motor) (7). En 2013, Koyama et al, estudiaron 32 sujetos con HIC localizados en putamen y tálamo entre los días 14 y 18 desde el inicio de los síntomas, y concluyeron que la rFA en el pedúnculo cerebral (comparado con la corona radiata y cápsula interna) era la que más se correlacionaba con el déficit motor a los 30 días, especialmente, el grado de paresia en la extremidad superior afectada. El punto de corte establecido de rFA fue de 0,7 (8).

Por otro lado, Kuzu et al., han propuesto que los valores de FA medidos en el pedúnculo cerebral al día 3 predicen el déficit motor a los 3 meses, independientemente del volumen inicial del hematoma. Los valores de FA > 0.7 se correlacionaron con una mejor evolución funcional. Esta paramétrica reflejaría el

daño directo del TCE producido por el HIC, observable ya en la fase hiperaguda, a diferencia de las técnicas convencionales de RM que permiten observar la DW en la fase crónica, y por tanto no aportan valor adicional en la toma de decisiones en la fase precoz del hematoma. Por este motivo, los valores de FA podrían ser un marcador útil en la selección de los pacientes para el tratamiento quirúrgico del HIC (21).

En cuanto al tiempo de realización de la RM, Wang et al en 2012 establecieron en una población de 27 sujetos con HIC, que el DTI a las 2 semanas predecía mejor el déficit motor y el mRS que aquellos realizados al tercer día de los síntomas (15). A las 2 semanas el daño axonal irreversible podría ser evaluado con más precisión, debido a la reabsorción fisiológica parcial o total del componente edematoso asociado a la HIC, pudiéndose de esta manera, predecir con mayor exactitud la evolución funcional a largo plazo de los pacientes.

Se han propuesto varias clasificaciones para valorar el daño del TCE, en función de si éste se encuentra preservado, interrumpido o amputado. La localización de origen del TCE también se ha asociado a diferente evolución clínica de los pacientes. La serie más larga estudiada al respecto es la de Jung et al, publicada en 2012, donde estudiaron 45 pacientes con HIC y afectación de corona radiata (CR) o BPCI mediante DTI en los primeros 30 días y al tercer mes. Establecieron 3 grupos de pacientes en función de si el TCE estaba preservado (patrón A), interrumpido (patrón B) o amputado/ por el HIC (patrón C). Concluyeron que el patrón C era el que se asociaba a un mayor déficit motor. Otra aportación de este estudio fue la valoración del patrón dinámico de afectación del TCE. A los 3 meses, observaron casi un 40% de modificación en los patrones de tractografía del TCE; entre ellas, destacaba que un 15,8% de pacientes con patrón C pasaba a patrón A, sugiriendo que los cambios encontrados en la fase aguda pueden ser modificables (16).

Existen otros marcadores radiológicos útiles en la predicción de la evolución clínica en pacientes con HIC estudiados en la fase aguda mediante secuencias angiográficas, entre ellos, la extravasación de contraste (EC) mediante angioTC y angioRM (17). Desde 1999 son muchos los trabajos que han estudiado la EC documentada mediante TC en pacientes con HIC. Demchuk et al. en 2012, presentaron un estudio multicéntrico de 268 pacientes con HIC, evaluados mediante angioTC en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas. Observaron como aquellos pacientes con EC presentaban mayor crecimiento del HIC, con mayor mortalidad y menor independencia funcional a los 3 meses (1). Li et al. en 2011, presentaron un estudio de 160 pacientes en el que identificaron la presencia de EC evaluada mediante angioTC cerebral en pacientes con HIC en la fase hiperaguda (menos de 6 horas desde el inicio de los síntomas); concluyeron que la EC fue un factor independiente asociado a una mayor mortalidad intrahospitalaria y a los 3 meses, con peor evolución clínica y crecimiento del volumen del HIC (18).

Sin embargo, existe alguna controversia en relación a este concepto. Se ha reportado que hasta el 64% de pacientes con una HIC que presentan mal pronóstico funcional, no presentan el signo radiológico de EC en la fase aguda (18,22,25). Algunos trabajos establecen una sensibilidad de dicho hallazgo del 23% para predecir el estado funcional a largo plazo (23). Por tanto, esta no sería una herramienta válida en algunos casos.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIC

La HIC representa del 10 al 15% de todos los ictus. La incidencia a nivel mundial es de 10-20 casos por cada 100.000 habitantes/año, siendo en España muy similar, ascendiendo a 15 casos por 100.000 habitantes/año (26, 27).

Existe una mayor incidencia de esta patología en países en vías de desarrollo que en países desarrollados (22 vs 10 casos por cada 100.000 habitantes), habiéndose reducido en los últimos años, en los segundos un 8%, pero aumentando en países en vías de desarrollo un 22% (28, 29). Además, según una revisión sistemática y meta-análisis, que incluía trabajos publicados desde 1980 a 2008, se observa que afecta de forma diferente según la raza. Así, la asiática es la que mayor incidencia presenta, seguida de la negra, caucásica y la hispana, con 51.8, 24.2, 22.9 y 19.6 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente (30).

Es una patología que afecta generalmente más a hombres que a mujeres, para todos los grupos de edad y tiene mayor incidencia en aquellos individuos con mayor edad, siendo de 176,3 casos por cada 100.000 habitantes en el grupo 75-94 años y de 5,9 en el grupo de 35-54 años (30, 31).

Tanto el daño ocasionado por la HTA crónica en la pared arterial cerebral como la elevación súbita puntual de la tensión arterial sistólica en pacientes sanos no acostumbrados a estos cambios de presiones, se han relacionado como mecanismos causantes de la ruptura del vaso y el consiguiente desarrollo de una HIC (34).

3.2 Angiopatía amiloide cerebral.

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) se caracteriza por el depósito de beta-amiloide en las capas media y adventicia de los capilares, arteriolas y arterias de pequeño y mediano calibre localizadas en el córtex cerebral, leptomeninges y cerebelo (35). La característica típica es que estos depósitos proteicos presentan una tinción con rojo Congo (figura 3) con una birrefringencia bajo luz polarizada.

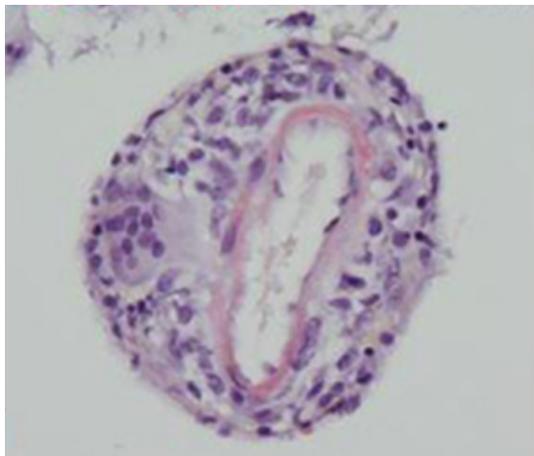


Figura 3. Muestra anatomopatológica de AAC.

Tinción rojo Congo que muestra los depósitos de beta amiloide en la pared de la arteriola cerebral.

Tomada de Nouh A et al (37).

Esta entidad conlleva un aumento del riesgo de HIC espontánea en pacientes de edad avanzada de predominio en lóbulos posteriores y presentando HIC de repetición. Se han estudiado casos con herencia autosómica dominante (36).

Su incidencia es difícil de establecer ya que su diagnóstico definitivo es postmortem. En autopsias se ha reportado una prevalencia de hasta el 2,3% en pacientes entre 65 y 74 años y de hasta el 12,1% en mayores de 85 años (38). Se han documentado prevalencias mayores, de hasta el 58% en pacientes mayores de 90 años, suponiendo la segunda causa más frecuente de HIC espontáneas, tras la hipertensiva (39).

La forma de presentación más típica es en forma de hemorragias lobares de repetición (figura 4), localizadas predominantemente en lóbulos occipitales seguido de los frontales y temporales.



Figura 4. Hemorragia lobar en la AAC.

TC craneal que muestra una hemorragia lobar parietal posterior izquierda.

En secuencias de RM de echo-gradiente puede observarse los típicos microsangrados (“*microbleeds*”) de localización cortical o subcortical (24,40) (figura 5).

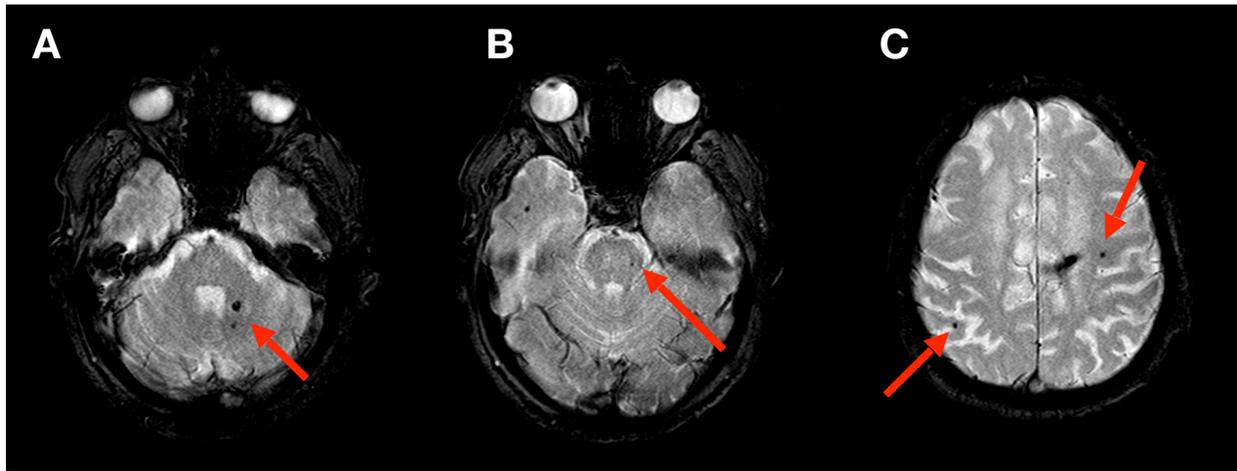


Figura 5. Microsangrados en RM cerebral. Secuencia RM echo-gradiente en un paciente con AAC. Se observan múltiples focos de vacío de señal (fechas) atribuible a microsangrados (*microbleeds*) de localización preferentemente superficial A, pedúnculo cerebeloso izquierdo; B, hemiprotuberancia izquierda y córtex lóbulo temporal derecho; C, córtex parietal superior derecho y córtex frontal superior izquierdo.

No existe un tratamiento curativo para esta enfermedad y el pronóstico de estos pacientes suele ser el fallecimiento por recurrencias de HIC, que alcanza el 10,5% anual (41).

3.3 Alcohol.

El alcohol es un factor de riesgo importante en el ictus, especialmente en el hemorrágico. Su consumo crónico predispone a enfermedades hepáticas que conllevan una alteración en los factores de la coagulación, además de tener un efecto directo sobre la integridad de la pared de los vasos arteriales y asociarse a un déficit en la agregación plaquetaria. Pacientes con esteatosis o cirrosis hepática, tienen mayor incidencia de HIC.

El efecto parece ser mayor en mujeres y en menores de 70 años, incrementando el riesgo entre 6 y 8 veces (42).

Por otra parte, el alcohol tiene un efecto hipertensivo, hecho que contribuye a la mayor frecuencia de HIC (43).

3.4 Fármacos.

Los fármacos que fundamentalmente se relacionan con el riesgo de presentar una HIC son los anticoagulantes (orales y heparinas), antiplaquetarios, estatinas y antidepresivos.

Entre el 12-20% de todas las HIC son debidas al uso de antagonistas de la vitamina K (AVK), buena parte de ellas con International Normalized Ratio (INR) dentro del rango terapéutico (44). El envejecimiento de la población y el incremento del uso de los AVK, son los principales responsables del incremento de esta patología (45,46). El uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACO), caracterizados por su acción selectiva sobre los factores IIa y Xa, ha marcado un punto de inflexión en el manejo de pacientes con HIC y fibrilación auricular, debido a sus menores tasas de HIC (47).

Las HIC asociadas al uso de heparinas son menos frecuentes y ocurren sobre todo en pacientes con infartos cerebrales agudos o subagudos que reciben tratamiento anticoagulante con heparinas y presentan una transformación hemorrágica del mismo (48,49).

El uso de fármacos antiplaquetarios se ha relacionado de forma directa en varios metaanálisis con el riesgo de desarrollar una HIC, el crecimiento del volumen de la HIC y una mayor mortalidad (50,51,52). Algunos estudios han logrado demostrar, en subgrupos de pacientes, que la transfusión de plaquetas disminuye el volumen de hematoma y mejora el pronóstico funcional a los 3 meses, en pacientes con HIC y toma previa de fármacos antiplaquetarios. Además, la doble antiagregación aumenta en mayor medida el riesgo de HIC (53).

Actualmente existen ensayos clínicos que estudian la eficacia de la transfusión plaquetaria en pacientes con HIC con toma previa de antiagregantes plaquetarios (54).

El papel de la dislipemia como factor de riesgo de ictus isquémico es claro, especialmente en aquellos de perfil aterotrombótico, en cambio, su asociación con el ictus hemorrágico no es tan evidente. Muestra de ello son los diferentes resultados en los trabajos publicados hasta la fecha.

En los últimos años, diversos estudios han demostrado la relación entre los niveles de colesterol y el uso de estatinas con el riesgo de presentar una HIC. Los niveles altos de LDL pueden ser un factor protector de HIC, y en cambio, la toma de estatinas se relaciona con una mayor incidencia de HIC, multiplicando el riesgo hasta 1.5 veces (55). El efecto antioxidante y antitrombótico de las estatinas, podrían ser factores que explicasen el riesgo de HIC.

En un reciente metaanálisis, el uso de estatinas y los niveles bajos de LDL, se relacionaron de forma directa con el volumen de la HIC (56).

Un metaanálisis publicado en 2013, concluyó que existía una relación inversa entre los niveles de colesterol total y el riesgo de HIC; incrementos de 1 mmol/L en los niveles de colesterol total se asociaron a una reducción del 15% de HIC. Niveles bajos de LDL se asociaron con mayor riesgo de HIC, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas entre con los niveles de HDL (57).

Estudios prospectivos en Japón también han mostrado un riesgo elevado de presentar HIC en pacientes con niveles de LDL < 80 mg/dL o colesterol total < 160 mg/dL (58,59).

Por contra, en 4 estudios caso-control se reportó la hipercolesterolemia como un factor de riesgo para presentar HIC con una OR global de 1.22 (5).

Por último, diferentes trabajos han analizado la posible relación causal entre el uso de antidepresivos con resultados diferentes, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y la HIC. Esta relación es bien conocida entre el uso de ISRS y la hemorragia gastrointestinal. En 2012 se publicó un metaanálisis en donde se observó un aumento de riesgo de HIC en aquellos pacientes que tomaban previamente ISRS (60).

3.5 Drogas.

Las drogas suponen una causa frecuente de HIC en pacientes jóvenes. La cocaína, el N-metil-D-aspartato (NMDA) y la efedrina por su efecto simpaticomimético, son las más frecuentemente implicadas. Estas sustancias tienen además, un efecto hipertensivo directo, por lo que puede ser el precipitante de ruptura de malformaciones vasculares y aneurismas (61).

3.6 Aneurismas.

Un aneurisma es una dilatación anómala de la pared arterial, que afecta a las tres capas musculares (íntima, media y adventicia) En grandes aneurismas, las capas íntima y media pueden llegar a ser inapreciables. La prevalencia de aneurismas no rotos en la población general, se estima en un 3.2% (62).

La ruptura de un aneurisma cerebral provoca una hemorragia cerebral, que en la gran mayoría de las veces drena al espacio subaracnoideo provocando una hemorragia subaracnoidea (HSA), con una elevada mortalidad en las primeras 72 horas. Es poco frecuente la hemorragia intraparenquimatosa, aunque en aneurismas proximales de la arteria cerebral media, pueden darse este tipo de hemorragias profundas. La ruptura de aneurismas puede ocasionar también hematomas subdurales o hemorragias intraventriculares (63).

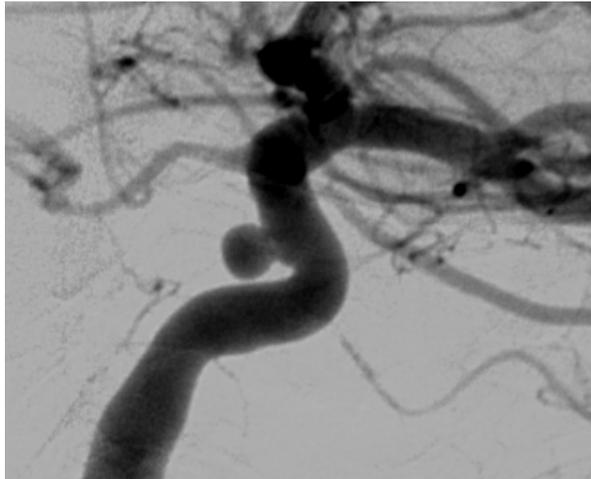


Figura 6. Aneurisma en la angiografía cerebral.

Se observa un aneurisma sacular a nivel del segmento cavernoso de la arteria carótida interna mediante AAC por sustracción digital.

3.7 Malformaciones vasculares.

Las malformaciones vasculares cerebrales (MVC) son lesiones benignas, no tumorales, presentes desde el nacimiento. A lo largo de su existencia estas lesiones suelen aumentar de tamaño, debido a diversos factores desencadenantes como infecciones, traumatismos y factores hormonales.

Su prevalencia a nivel mundial es de hasta el 4,05% (según estudios de autopsias clínicas) y no parece haber diferencias entre raza y sexo. Éstas puede clasificarse en malformaciones de 1) alto flujo: malformaciones arteriovenosas (MAV) y fístulas durales o piales; y 2) de bajo flujo: anomalía del desarrollo venoso (angioma venoso), telangiectasia capilar y cavernomas (64).

3.7.1 Malformación arteriovenosa

Una MAV es una lesión vascular congénita consistente en una o varias arterias aferentes, un nidus vascular y una o varias venas de drenaje. Estas lesiones pueden asociarse a aneurismas en las arterias nutricias, en las venas de drenaje o bien ser intranidales. El 95% son únicas y el 85% de localización superficial. La prevalencia real es desconocida ya que muchos pueden no dar sintomatología.

Algunas series han publicado una prevalencia entre el 0,8 y el 4% de la población general (65). El riesgo de hemorragia anual es del 2-4% (66) y es la forma de presentación más frecuente, hasta el 56% de los casos. El sexo femenino, la juventud, la localización profunda e infratentorial, se han asociado con un mayor riesgo de ruptura y consiguiente HIC (67).

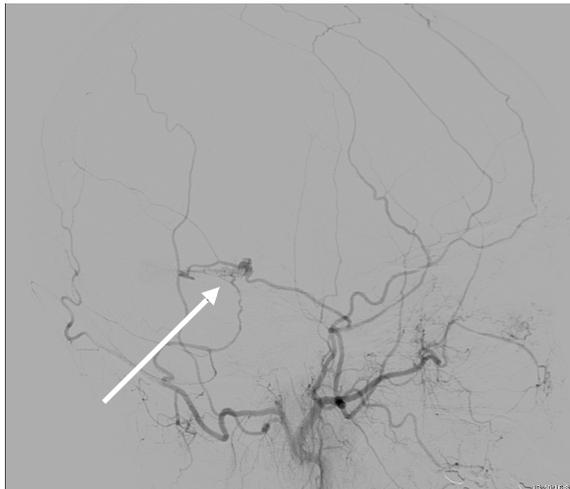


Figura 7. MAV en angiografía cerebral.

Se observa una MAV temporal izquierda (flecha blanca) nutrida por la rama posterior de la arteria meníngea media mediante AAC por sustracción digital.

3.7.2 Cavernoma

Se trata de una lesión vascular hamartomatosa bien delimitada, sin tejido cerebral en su interior y no capsulada. Su incidencia real se desconoce debido a que la mayoría de pacientes son asintomáticos, aunque algunos estudios postulan una frecuencia del 0,4% y son la segunda malformación vascular cerebral más frecuente (5-13%) tras la anomalía del desarrollo venoso (DVA). En un 30% de los casos se asocian ambas lesiones. El riesgo de sangrado anual está en torno al 1% al año (68).

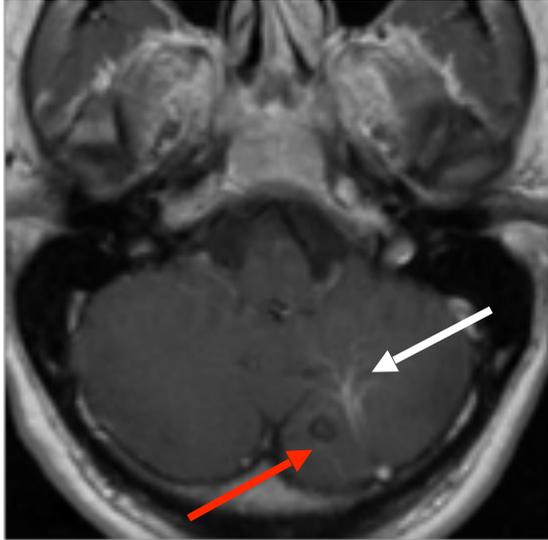


Figura 8. Cavernoma en RM cerebral.

RM con potenciación T1 tras la administración de contraste endovenoso (plano axial). Se observa un pequeño cavernoma (flecha roja) asociado a una anomalía del desarrollo venoso, adoptando el aspecto típico 'en cabeza de medusa' (flecha blanca), ambos localizados en el hemisferio cerebeloso izquierdo. (69)

3.7.3 Telangiectasia capilar

Se trata de una MVC de los capilares y no es posible visualizarla mediante TC o angiografía cerebral, únicamente mediante RM cerebral. Suelen localizarse en el tronco encefálico y de presentación múltiple. El diagnóstico es anatómo-patológico y supone hasta el 20% de todas las MVC (70).

3.7.4 Anomalía del desarrollo venoso

La anomalía del desarrollo venoso (DVA), o angioma venoso, se trata de una malformación de venas que drenan parénquima cerebral sano. Es la MVC más frecuente (55% del total), se diagnostican fundamentalmente de manera incidental mediante pruebas de neuroimagen (sobre todo RM) y la forma clínica de presentación más frecuente es la HIC, hecho que ocurre en el 1-2% de los casos. Su curso es benigno y la tasa de complicaciones anuales está en torno al 0.15% al año (71).

3.8 Tumores y metástasis.

Por otro lado, cabe destacar que la incidencia de enfermedad cerebrovascular es probablemente similar en pacientes con cáncer y en la población general, pero en pacientes con cáncer es posible identificar causas específicas de ictus que deben ser consideradas siempre en el diagnóstico diferencial. Dentro de ellas destacan: 1) las relacionadas con coagulopatía (endocarditis trombótica no bacteriana, coagulación intravascular cerebral, trombosis venosa, leucostasis, trombocitopenia), 2) las relacionadas con el propio tumor (compresión o infiltración tumoral, embolismo tumoral, hemorragia intratumoral, rotura de aneurisma tumoral), 3) las originadas por complicaciones de los tratamientos (fármacos quimioterápicos, vasculopatía tardía por radioterapia, lesión vascular inducida por cirugía) y 4) las relacionadas con infecciones del sistema nervios central (infartos sépticos).

Las causas más frecuentes de enfermedad cerebrovascular parecen distintas en los pacientes con neoplasias hematológicas y neoplasias sólidas. En los pacientes con neoplasias hematológicas (en particular en las leucemias), las hemorragias cerebrales son más frecuentes que los infartos isquémicos, siendo su etiología más habitual los infartos sépticos y la coagulación intravascular diseminada. Por su parte, en los pacientes con neoplasias solidas, los infartos cerebrales isquémicos son más frecuentes que las hemorragias cerebrales y las etiologías principales son la endocarditis trombótica no bacteriana y la coagulación intravascular diseminada.

Algunos tumores primarios, sobretodo el glioblastoma, y metástasis cerebrales están altamente vascularizados y junto con la dilatación de sus vasos y el adelgazamiento de sus paredes, pueden ser causa de hemorragia cerebral, habitualmente intracerebral, aunque también se han descrito hematomas subdurales, hemorragias intraventriculares y HSA. La expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ha sido demostrado como factor de riesgo de sangrado. Recientemente, nuestro grupo ha descrito un patrón macrovascular

asociado al glioblastoma multiforme 'de novo' basado en estudios de RM utilizando contrastes de distribución preferentemente intravascular (72).

En la tabla 1 se recogen los principales tumores primarios y metastásicos que se han identificado como posibles causas de una HIC.

Tabla 1. Tumores intracraneales causantes de HIC.*

TUMORES PRIMARIOS	TUMORES METASTÁSICOS
Glioblastoma	Carcinoma pulmonar
Adenoma pituitario	Carcinoma mamario
Ependimoma	Carcinoma papilar de tiroides
Neurocitoma central	Carcinoma hepatocelular
Carcinoma del plexo coroideo	Carcinoma renal
Ganglioglioma	Melanoma
Astrocitoma pilocítico	Coriocarcinoma
Hemangiopericitoma	
Oligodendroglioma	
Pineocitoma	
Germinoma del sistema nervioso central	
Cordoma	
Schwanoma	
Teratoma atípico	
Meningioma	

*Adaptada de Lieu AS et al (73).

La incidencia de HIC global en tumores oscila entre el 0,9% y el 11%, siendo del 9.3% en las metástasis cerebrales (73,74).

3.9 Vasculopatías.

- La vasculitis aislada del sistema nervioso central, es una entidad infrecuente pero que puede cursar con HIC en hasta el 11% de los casos (75).
- Las vasculitis cerebrales por enfermedades reumáticas sistémicas componen una quinta parte del total de vasculitis con afectación cerebral. Entre ellas destacan: neurolupus, síndrome de Beçhet, síndrome de Churg-Strauss, neurosarcoidosis y otras con prevalencias muy inferiores (76,77).
- La enfermedad de Moyamoya es una patología vascular crónica y progresiva que afecta al segmento distal de la arteria carótida interna y al proximal de las arterias cerebrales anterior y media. Típicamente desarrollan de forma reactiva una amplia red de vasos pequeños a nivel de las arterias lenticuloestriadas. La mayoría presentan ictus isquémicos, pero hasta el 20% pueden manifestarse en forma de HIC, de estos, únicamente el 50% presenta un buen pronóstico funcional. Su incidencia es de entre 0.1 y 0.94 casos por 100.000 habitantes y es 2.18 veces más prevalente en el sexo femenino. La raza asiática es la que presenta mayor prevalencia, en especial en Japón (78,79).

3.10 Miscelánea

- La insuficiencia renal crónica aumenta el riesgo de HIC, es un marcador de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso y se asocia a la HTA. La disfunción plaquetaria en esta patología, parece ser uno de los mecanismos implicados (35,80).
- Otras: trombosis venosa cerebral, síndrome de hiperperfusión cerebral, etc (81,82).

4. CLÍNICA DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

La clínica de la HIC suele ser, en la gran mayoría de los casos, una focalidad neurológica aguda o subaguda, consistente en bajo nivel de conciencia, alteración del lenguaje, déficit motor o sensitivo y ataxia. Es indistinguible de la del ictus isquémico, o cualquier otra lesión ocupante de espacio, siendo obligada la realización de una prueba de neuroimagen (preferiblemente el TC) para el correcto diagnóstico y posterior manejo terapéutico. A pesar de esto, existe una serie de signos y síntomas que suelen estar presentes más frecuentemente al inicio de una HIC, estos son: cefalea (brusca o progresiva), agitación, vómitos, cambios pupilares, fundamentalmente en forma de midriasis, bajo nivel de conciencia y deterioro neurológico en las primeras 3 horas (83,84).

Las crisis comiciales están presentes hasta en el 15% de los pacientes con HIC en la fase aguda y son casi exclusivas de las HIC supratentoriales. Además, si la hemorragia afecta a la ínsula o condiciona compresión del tronco cerebral, puede haber lesión miocárdica y arritmias que pueden llegar a ser la causa de una muerte súbita en estos pacientes (27).

5. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIC

La afectación de las paredes de las arterias de pequeño vaso, es el sustrato fundamental para explicar la ruptura arterial que acontece en las dos causas que más frecuentemente ocasionan una HIC, la HTA y la AAC (ver apartado 3).

Como consecuencia de la ruptura de la arteria se produce la salida de la sangre y sus componentes al espacio cerebral, produciendo el daño de las estructuras colindantes. Se han descrito tres fases diferentes de daño cerebral en el proceso de la HIC. La primera como consecuencia del daño directo de la hemorragia sobre el parénquima cerebral, con efecto de masa sobre una estructura rígida y cerrada como es el cráneo, produciendo un compromiso de espacio. La segunda se produce como consecuencia del daño de la sangre y sus productos sobre el parénquima cerebral, directamente proporcional al volumen de la HIC. En este punto se han descrito diferentes vías de afectación: la citotóxica por la sangre, el hipermetabolismo, la exotoxicidad, la propagación deprimida y el stress oxidativo e inflamación (85). Finalmente, en la tercera fase se produce un daño de la barrera hematoencefálica, con edema perihematoma y daño celular.

La toxicidad que genera la sangre fuera del vaso en contacto directo con el parénquima cerebral, es de origen múltiple, debido a la extravasación de los componentes de las células hemáticas, como son la matriz extracelular, las proteínas, el ácido nucleico, el ácido úrico, etc. Tras 24 horas de la ruptura vascular, comienza a producirse la ruptura de los hematíes con el consiguiente vertido de sus componentes hemo y hierro. Dichas sustancias son potentes citotóxicos sobre el parénquima cerebral, generando radicales libres y daño oxidativo (86-88). Por último, existe una activación de los factores de la coagulación, especialmente de la trombina, la cual produce un daño directo sobre la microglía, colaborando en la muerte celular y en la formación del edema perihematoma (86).

El proceso de la HIC no es monofásico, como anteriormente se pensaba. Brott et al demostraron en 1997 que la HIC es un proceso dinámico con un crecimiento relevante del volumen hematoma (definido como un aumento del volumen superior al 33%) en la primera hora entre el 26% y el 38% en las primeras 20 horas (89). El volumen de sangrado puede aumentar hasta las 6 horas del inicio del sangrado en pacientes sin coagulopatía y hasta 24 horas en aquellos con alguna forma de coagulopatía. Posteriormente, se desarrolla un edema perihematoma que es máximo a las 72 horas y suele persistir unos 5 días, aunque en algunos casos puede llegar hasta las 2 semanas (27).

El proceso histopatológico que se ha correlacionado con el déficit motor a corto y largo plazo es la DW del TCE. La DW consiste en la degeneración del axón y la vaina de mielina que comienza distalmente a la lesión con progresión rostro-caudal tras diferentes procesos de daño cerebral como son, entre otros, la esclerosis múltiple, el traumatismo craneal, el IC, HIC y resecciones quirúrgicas. De acuerdo con los estudios de Rossiter et al., se pueden diferenciar 3 fases diferentes en la DW, a las que algunos autores han añadido una cuarta. En la primera de estas fases (0-4 semanas), hay una desintegración del axón y de la vaina de mielina produciéndose una inflamación y liberación de los productos de la mielina, fundamentalmente lípidos. La segunda fase (4-14 semanas) se caracteriza por una rápida destrucción de la proteína de la mielina, mientras que los lípidos permanecen intactos. En la tercera fase (>14 semanas) se observa una destrucción de los lípidos y una gliosis en sustitución de la mielina y los axones destruidos. La cuarta fase (meses-años) que han incluido algunos autores, consiste en la atrofia del TCE (figura 9) (90-93).

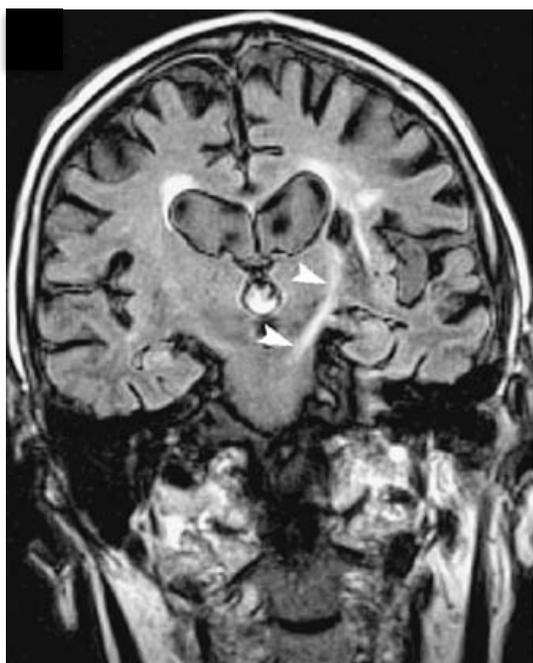


Figura 9. Degeneración walleriana en RM.

Estudio RM mediante secuencia FLAIR (plano coronal) que muestra signos de DW (puntas de flecha) en el tracto corticoespinal izquierdo en su trayecto a través de la cápsula interna. Obsérvese la marcada hiperintensidad debido al componente de gliosis. Adicionalmente, se aprecia una lesión focal hipointensa a un nivel inmediatamente superior a dicha hiperintensidad del tracto, compatible con infarto lacunar periventricular crónico (causa de la DW en este caso). Tomada de Ali Guermazi et al. (94)

En la tabla 2 se recogen los hallazgos mediante secuencias T1 y T2 de RM cerebral correspondientes a las 4 fases de la DW en el TCE.

Tabla 2. Degeneración walleriana y RM.

Fases de la DW	T1	T2
Primera	sin cambios	sin cambios
Segunda	hiperintensidad	hipointensidad
Tercera	hipointensidad	hiperintensidad
Cuarta	hipointensidad con atrofia del tronco encefálico con	hiperintensidad con atrofia del tronco encefálico (asimetría de tamaño respecto el TCE contralateral)

Fases de la DW y su correlación en RM. Modificada de Inoue Y. et al. (91).

Han sido muchos los trabajos que han estudiado la evaluación de la DW mediante RM cerebral, detectadas de forma precoz entre las 5 y las 10 semanas después del daño del TCE. Se han reportado hiperintensidades en secuencias potenciadas en T2 ya desde las primeras semanas, y se han correlacionado con la discapacidad funcional persistente (95-98).

6. DIAGNÓSTICO DE LA HIC

La neuroimagen es el mejor elemento disponible hoy en día para poder diagnosticar una HIC y así, diferenciarlo de otras posibles causas de focalidad neurológica aguda, entre las que destacan el ictus isquémico, tumores intracraneales que no han sangrado, “stroke mimics” y otras formas de hemorragia cerebral.

Por definición, la HIC es una hemorragia cerebral intraparenquimatosa, excluyendo por tanto, otras localizaciones como la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia subdural y la hemorragia epidural.

Tradicionalmente, el TC ha sido la técnica de neuroimagen de elección para el diagnóstico de la HIC. Hoy en día, las guías de práctica clínica internacionales aceptan el uso tanto del TC como de la RM para el diagnóstico de la HIC en fase aguda (*clase I, nivel de evidencia A*) (99).

La amplia extensión de equipos de TC en los centros hospitalarios con rápido acceso desde los servicios de Urgencias, hace de la TC, la técnica más accesible y disponible para el diagnóstico en la fase aguda de la HIC y el “gold standart”. Además, el corto tiempo de realización y la relativa fácil interpretación por médicos especialistas, hacen del TC la prueba de elección en la mayoría de centros.

En la práctica clínica, en la mayoría de centros con atención a pacientes con ictus, se reserva el uso de la RM para el estudio etiológico de la HIC (descartar lesiones subyacentes como tumores o malformaciones vasculares) y la detección de “microbleeds” (presentes en la HIC de etiología hipertensiva –encefalopatía hipertensiva- y en la AAC).

La clasificación topográfica de las HIC es la más utilizada en la bibliografía publicada, dividiéndose según su localización en supra e infratentoriales;

epidurales, subdurales, subaracnoideas e intraparenquimatosas; y en profundas o lobares (con afectación cortical o subcortical).

Las HIC supratentoriales intraparenquimatosas serán el objetivo de nuestro estudio.

6.1 TC

Para comprender cómo el TC puede ayudarnos a diagnosticar una HIC, debemos explicar brevemente dos conceptos de radiofísica: el coeficiente de atenuación y la escala de Hounsfield.

El *coeficiente de atenuación* es un valor que cuantifica la facilidad o dificultad con la que un haz de rayos-X penetra un determinado objeto o tejido. Implica el grado de atenuación que sufre el haz al traspasar el material a estudio.

La *escala de Hounsfield* es el resultado de la transformación de la escala de coeficientes de atenuación en una escala nueva, en la cual, el valor de atenuación del agua destilada en condiciones normales de temperatura y presión, se define como 0 unidades Hounsfield (UH) (100).

Así pues, el aire es un material que da un valor de -1000 UH, la grasa -100 UH, el agua 0 UH, el líquido cefalorraquídeo 15 UH, la sustancia blanca 20-30 UH, la sustancia gris 37-45 UH, la sangre 30-45 UH y el hueso 1000 UH (101).

La sangre mediante TC se detecta típicamente como una lesión hiperdensa, aunque en casos de anemia severa o alteraciones de la coagulación, puede verse isodensa.

6.2 ANGIOTC

El angioTC ha demostrado ser una técnica de neuroimagen útil en la fase hiperaguda de la HIC, por el valor del “spot sign” como factor predictor de crecimiento relevante del hematoma (CRH) y por la detección de posibles lesiones subyacentes al hematoma.

El “spot sign” se define como aquella EC en fase arterial, localizada en el interior de una HIC aguda. Almandoz et al, establecieron unos criterios para definir de forma más exacta un “spot sign” (tabla 3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de “spot sign”.*

≥ 1foco de contraste en el interior del hematoma
Atenuación ≥120 UH
Discontinuidad con respecto a la vasculatura adyacente a la HIC
Cualquier tamaño y morfología

* Modificada de Almandoz et al (102).

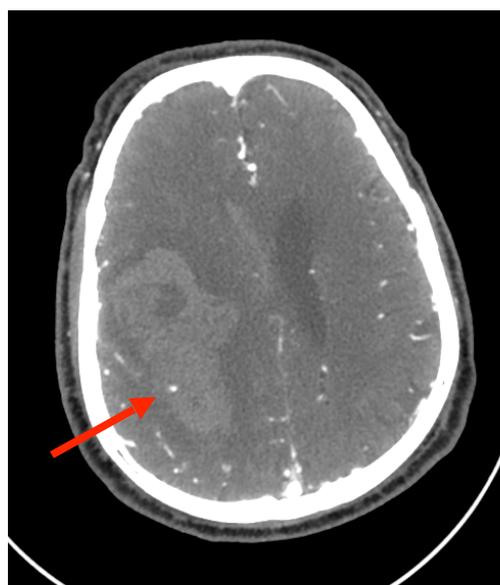


Figura 10. Spot sign en angioTC.

AngioTC que muestra un punto de extravasación de contraste (flecha roja) en el interior de un hematoma frontoparietal derecho. Es el denominado ‘spot sign’.

Más adelante se detallará el efecto de la EC sobre la HIC y su implicación en la evolución clínica.

6.3 RM

Como se ha explicado con anterioridad, tanto el TC como la RM, son pruebas aceptadas y validadas para el diagnóstico de la HIC. Las HIC tienen una apariencia heterogénea en RM. Sin embargo, ésta técnica define mejor los límites del hematoma y del edema que le acompaña, detecta microsangrados ('microbleeds') y precisa con detalle el efecto de masa sobre las estructuras vecinas. Es la técnica de elección para determinar la edad del hematoma. La RM ayuda a identificar lesiones asociadas en el lecho del hematoma y área perihematoma, además de orientar a la etiología (HTA, MAV, tumor cerebral, etc.).

En RM, las HIC tienen apariencia variable según el tiempo de evolución, determinada por la degradación secuencial de la hemoglobina debida a las propiedades paramagnéticas de sus productos de degradación, y por otros factores como la concentración de oxígeno tisular, formación de edema, hematocrito e integridad de la barrera hematoencefálica. Es importante remarcar que la intensidad de señal de las HIC está principalmente determinada por la presencia de sustancias paramagnéticas derivadas de la hemoglobina. Dependiendo de sus características, estas sustancias pueden acortar los tiempos T1 y T2 de los protones del agua adyacentes y, por este mecanismo, modificar la intensidad de señal y el contraste. De esta manera, en los estudios de RM, las imágenes van a variar de acuerdo a algunos factores como el estado de degradación de la hemoglobina (oxihemoglobina, deoxihemoglobina, metahemoglobina, hemosiderina- ferritina), el estado del hematíe (no lisado o

lisado/componente intra- o extracelular) y de la secuencia de RM utilizada (T1, T2, T2 gradiente o T1 tras la administración de gadolinio) (tabla 4). Las secuencias de RM más utilizadas para el estudio de la HIC son el T2 gradiente y imagen por susceptibilidad magnética (SWI). Estos dos secuencias tienen la misma sensibilidad que el TC para el diagnóstico de la HIC en fase aguda, pero en cambio, son más sensibles para detectar microsangrados y caracterizar la HIC en fases tardías (103).

Tabla 4. Evolución cronológica de la HIC en RM cerebral.

Fase del hematoma	Tiempo	Hemoglobina/ localización	Secuencia T1	Secuencia T2
Hiperaguda	<24 horas	Oxihemoglobina/ intracelular	Iso/hipointensa	Hiperintensa
Aguda	1-3 días	Deoxihemoglobina/ intracelular	Hipointensa	Hipointensa
Subaguda precoz	4-7 días	Metahemoglobina / intracelular	Hiperintensa	Hipointensa
Subaguda tardía	8-14 días	Metahemoglobina / extracelular	Hiperintensa	Hiperintensa
Crónica	>14 días	Ferritina y hemosiderina/ extracelular	Hiperintensa	Hipointensa

Se describe los hallazgos de la HIC mediante RM en sus diferentes secuencias y según cronología.

Cabe destacar que la variabilidad de la intensidad de señal va a ser previsible sólo en las hemorragias benignas, como la hemorragia hipertensiva, angiopatía amiloidea y algunas malformaciones vasculares, siendo en general atípica en las causas malignas.

Las secuencias de echo-gradiente y potenciadas en T2 tienen la misma sensibilidad que el TC para el diagnóstico de la HIC en fase aguda, pero en cambio, son más sensibles para diagnosticar HIC en fase crónica y “microbleeds” (103).

La secuencia de susceptibilidad magnética (SWI) está ponderada en T2 con unas características diferenciales. Se trata de una secuencia T2 gradiente 3D con compensación de flujo, con tiempo de relajación y tiempo de excitación cortos, y a la que posteriormente se aplica un postprocesado. Se obtienen por separado los mapas de magnitud y fase de la adquisición, de tal forma que se pueden obtener datos directamente de la imagen de fase (por ejemplo, cuantificar hierro en vóxel), además de usar la fase como máscara. Esta máscara, resultado de la multiplicación iterativa de la fase se suma a la magnitud, obteniendo una nueva imagen, que es más homogénea y que discrimina más entre sustancias paramagnéticas-diamagnéticas. Por tanto, se homogeneizan las estructuras diamagnéticas y resaltan de forma sustancial la caída de señal de las paramagnéticas, como es el componente hemático. Finalmente, se puede aplicar un nuevo filtro en forma de reconstrucción de mínima intensidad (minIP) que permite en un solo corte delimitar mejor las estructuras vasculares (venosas), así como las lesiones aisladas (hemorragias). Debido a todo ello, Las características de esta secuencia hacen que sea especialmente sensible en la detección de sustancias paramagnéticas, que en el cerebro están representadas principalmente por el hierro. Este hierro básicamente es el dependiente de la hemoglobina, aunque también se encuentra el hierro parenquimatoso de depósito.

La SWI ha demostrado una sensibilidad hasta 3 veces superior a las secuencias clásicas RM es en la detección de lesiones focales hemorrágicas. Se ha estudiado tanto en la presencia de cavernomas como en las microhemorragias asociadas a hipertensión, angiopatía amiloide a incluso en las hemorragias traumáticas. (104-108).

Las secuencias T1 previa y posterior a la administración de contraste (Gadolinio) se han utilizado para evaluar la EC, y compararlo así con la determinada mediante angioTC. En el apartado 7.2 se detalla la evidencia científica existente.

Los microsangrados cerebrales son exudados de hemosiderina procedentes de pequeños vasos, los cuales son más frecuentes en pacientes con microangiopatía hipertensiva y AAC. La primera presenta más frecuentemente microsangrados de localización profunda, en cambio la AAC a un nivel más superficial, asociándose en algunos casos a siderosis (figura 11) (109).

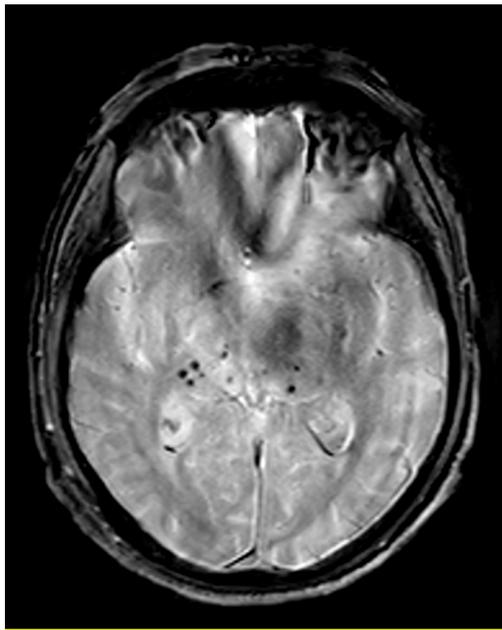


Figura 11. Microangiopatía hipertensiva en RM cerebral.

Secuencia T2 gradiente en RM cerebral que muestra múltiples imágenes hipointensas compatibles con microsangrados en ambos tálamos en un paciente con microangiopatía hipertensiva.

Hasta el 23% de la población presenta microsangrados, porcentaje que en pacientes con HIC aumenta hasta el 70-80%, los cuales son relacionados con la edad avanzada, el sexo masculino y factores de riesgo vascular como la HTA, DM y el tabaquismo (35). Además, los microsangrados son más frecuentes en pacientes que se encuentran en tratamiento con fármacos anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios (110).

En un estudio reciente, se ha correlacionado la presencia de más de 5 microbleeds con un peor estado funcional a los 3 meses definido como un mRS > 2 (111).

La secuencia de RM que se ha utilizado en los estudios y práctica clínica para evaluar la existencia o no de microsangrados es el T2 gradiente, en cambio, un

estudio reciente postula una mayor sensibilidad de la secuencia SWI para el estudio de estas lesiones en pacientes con HTA (112). Ambas secuencias son útiles para el diagnóstico de una HIC aguda en aquellos pacientes a los que se les realice una RM cerebral en lugar de un TC, para el manejo inicial de un ictus de inicio desconocido, siendo éste el motivo más frecuente para solicitar una RM cerebral en la práctica clínica habitual de la fase aguda del ictus.

6.4 ANGIOGRAFÍA CEREBRAL

Pese al avance en el conocimiento y aplicación de la angiografía mediante TC y RM que se ha vivido en los últimos años, la angiografía cerebral convencional (ACC), sigue siendo la técnica de neuroimagen de elección para el diagnóstico de malformaciones vasculares que puedan ser la causa de la HIC.

La ACC además puede, en manos expertas, objetivar lesiones vascularizadas como los tumores intracraneales (glioblastomas, meningiomas, hemangiopericitomas...), detectar complicaciones de la HIC como son el vasoespasmó o la EC. La ACC es el “gold standart” para el diagnóstico de una vasculitis primaria del sistema nervioso central, o bien sistémica con afectación cerebral. De forma indirecta se puede constatar un desplazamiento de las estructuras vasculares secundarias al efecto masa que ocasiona la HIC, una hidrocefalia e incluso una hipertensión intracraneal, debido al tiempo que pasa el contraste yodado inyectado en la arteria hasta su vaciado a través de las venas yugulares. Sin embargo, la ACC no permite visualizar la HIC ni calcular su volumen.

En 1997, Zhu et al, publicaron un trabajo en el que estudiaron los hallazgos mediante ACC en pacientes con HIC. En un total de 206 pacientes encontraron patología vascular subyacente en la mitad de las HIC lobares, un 65% de las hemorragias intraventriculares (HIV) y un 33% de las hemorragias cerebelosas. Sobre el total, se objetivó patología vascular visible mediante ACC, en un 35%, siendo mayoritariamente MAV's (25,2% del total de HIC). El estudio concluyó que la ACC estaría indicada en toda HIC, excepto aquellas que se presenten en pacientes mayores de 45 años, con HTA conocida y afectación en tálamo, putamen o fosa posterior (113).

En un estudio observacional reciente, en el que se recogieron los datos de 200 ACC, se constató que un 43% de los estudios realizados fueron positivos para patología vascular, con una tasa de falsos negativos del 9,9% y de falsos positivos del 11,7% (114).

Por tanto, la realización de una ACC debe considerarse en todo paciente joven, así como, en pacientes con sospecha de patología vascular subyacente y en aquellos casos de etiología desconocida con estudio de neuroimagen no invasivo negativo, bien sea angioTC o bien angioRM (115).

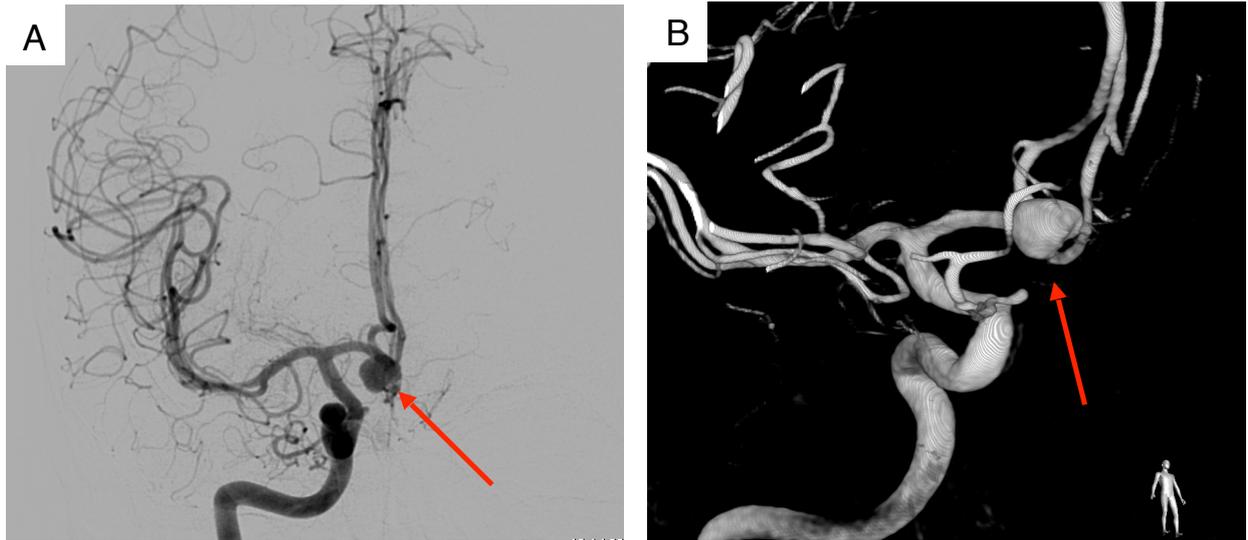


Figura 12. Angiografía cerebral. Angiografía cerebral convencional (A) y reconstrucción en 3D (B) que muestran un aneurisma sacular localizado en la arteria comunicante anterior (flechas rojas).

7. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA HIC

A lo largo de los últimos años se han estudiado diferentes factores que condicionan una mayor morbimortalidad en aquellos pacientes que presentan una HIC. Clásicamente se habían descrito la edad, el volumen de hemorragia, el uso de anticoagulantes y la presencia de sangre intraventricular como factores principales, en cambio, con el uso de la neuroimagen avanzada (TC, RM y secuencias angiográficas) y de múltiples cohortes de estudio, se ha logrado aumentar el conocimiento sobre estos factores pronósticos. A continuación, se explican los más relevantes.

7.1 ICH SCORE

La escala “ICH score” (Intracerebral Hemorrhage) se desarrolló con el fin de evaluar pronósticamente este tipo de enfermos en los momentos iniciales de su evaluación. Aunque existían ya algunos otros modelos pronósticos, la mayor parte de ellos requerían estudios complejos, conocimientos de técnicas de neuroimagen o de análisis estadístico. Por ello, el grupo de Hemphill intentó desarrollar una escala que pudiera ser utilizada de forma consistente en el triaje y en la intervención urgente.

El estudio evaluó retrospectivamente los registros de 152 pacientes, eligiendo, mediante análisis uni y multivariante aquellos ítems de relativamente fácil obtención al ingreso, que influyeran en el pronóstico a 30 días desde el ingreso. Aunque en el estudio se hicieron modelos separados para aquellos pacientes con hemorragias supra e infratentoriales, finalmente se unificaron en un solo modelo que contenía las variables más influyentes en ambos supuestos. La mortalidad global fue del 45%. El score se elaboró finalmente mediante regresión logística. La puntuación en la escala de Glasgow fue el parámetro más significativo, por lo que se le dio el mayor peso en la escala. Otros factores importantes fueron el volumen

del hematoma, la presencia o no de hemorragia intraventricular asociada, el origen infratentorial de la HIC y la edad superior a 80 años. Todos los pacientes con puntuación mayor de 5 fallecieron, y en la cohorte estudiada ningún paciente alcanzó los 6 puntos (6).

7.2 EXTRAVASACIÓN DE CONTRASTE

En los últimos años, la EC objetivada mediante angioTC (menos frecuentemente por angioRM), ha sido la herramienta más utilizada, por multitud de autores, para predecir el CRH y por tanto, el pronóstico funcional y mortalidad a medio plazo . Hoy en día se considera el factor de riesgo principal para el CRH (tabla 5).

Tabla 5. Factores predictores de crecimiento relevante del hematoma.*

Presentación precoz
Presencia de "spot sign"
Volumen inicial de la HIC
Volumen elevado de hemorragia intraventricular
Heterogeneidad del hematoma
Uso previo de warfarina o elevación del INR
Elevación del dímero D
Reducción de la actividad plaquetaria (con o sin toma de antiagregantes plaquetarios)

*Tomada de Goldstein et al (122).

Fueron Murai et al en 1998 quienes describieron 4 patrones diferentes de EC mediante RM cerebral: EC en el centro del hematoma (patrón A), en la periferia

(patrón B), en el centro y la periferia (patrón C) y ausencia de EC (patrón D) (figura 13). Las mayores tasas de CRH (56%) se registraron en el grupo de pacientes con patrón A de EC (17). Estos diferentes patrones han sido replicados posteriormente para estratificar el pronóstico funcional en pacientes con HIC, y se trata de una herramienta útil y de relativa fácil aplicación por neurorradiólogos y neurólogos vasculares especialistas en el manejo de la fase aguda de la HIC.

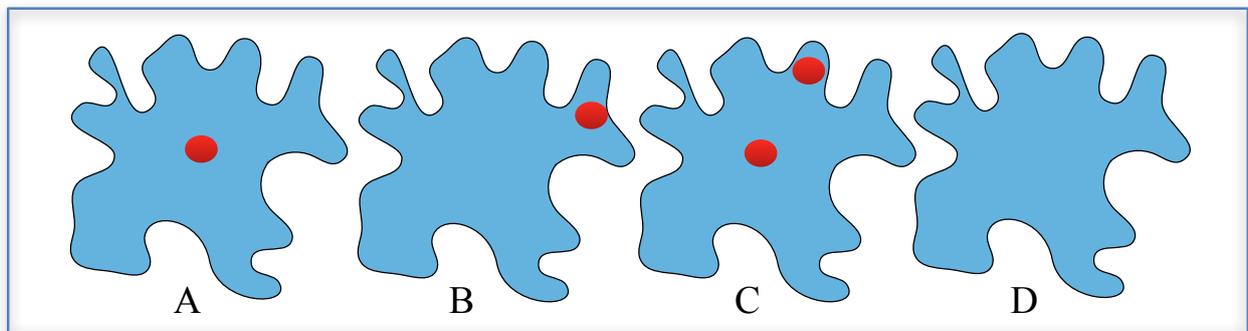


Figura 13. Patrones de extravasación de contraste (según Murai et al).

Desde 1999 son muchos los trabajos que han estudiado la EC objetivada mediante angioTC en los HIC. Li et al. en 2011, presentaron un estudio de 160 pacientes en el que estudiaron la presencia de EC evaluada mediante angioTC cerebral en pacientes con HIC en la fase hiperaguda (menos de 6 horas desde el inicio de los síntomas), concluyendo que la EC fue un factor independiente asociado a una mayor mortalidad intrahospitalaria y a los 3 meses, con peor evolución clínica y crecimiento del volumen del hematoma (18).

Otros trabajos han utilizado la EC como radiomarcador en la HIC, consiguiendo demostrar una relación directa con el CRH, la mortalidad y el pronóstico funcional de estos pacientes (23,116-120).

El uso de la angioRM para el estudio de la EC en pacientes con HIC es más limitado y las publicaciones reportan series más cortas. La primera publicación que trató la EC mediante angioRM fueron Yamamoto et al en 1993, concluyendo que la EC por angioRM en pacientes con HIC hipertensiva en la fase aguda, era un factor predictor de crecimiento del hematoma (121). La serie más larga es la de Schindlbeck et al, donde estudiaron de forma prospectiva 50 pacientes en fase aguda mediante RM con contraste. El 46% presentaron un “spot sign” en secuencias T1 con contraste, y se asociaron con un peor estado funcional y tendencia a una mayor escala de NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) en el momento del alta hospitalaria (22).

Trabajos preliminares muestran que la EC evaluada mediante angioRM cerebral, tendría una mayor sensibilidad en la predicción del crecimiento y el deterioro neurológico precoz de los pacientes, por lo que aportaría información adicional a la proporcionada por el angio-TC craneal (17).

En cambio, no existen, por el momento, trabajos que comparen la sensibilidad de la angioTC y la angioRM, así como, cuál de estas pruebas podría predecir mejor la evolución clínica a largo plazo de estos pacientes.

7.3 EDEMA PERIHEMATOMA

El edema perihematoma (EP) comienza a ser visible en TC a las 3 horas del inicio de la HIC siendo máximo a las 48-72 horas, y pudiendo persistir hasta las dos semanas, reduciéndose desde este momento paulatinamente (123). La patogénesis exacta de este proceso continua siendo controvertida, pero se ha podido demostrar mediante técnicas avanzadas de neuroimagen, una disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en la zona perihematoma y zonas heterogéneas de restricción en difusión mediante RM, atribuible a un proceso citotóxico asociado. La reducción de la TAS por debajo de 150 mmHg no se ha relacionado con un aumento del EP (124,125).

El efecto clínico del EP sobre el pronóstico en pacientes con HIC, es aún controvertido.

7.4 HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

El volumen de HIV asociado a la HIC, es un factor de riesgo claramente establecido que se correlaciona con la morbimortalidad de esos pacientes. La HIV puede ser primaria (confinada exclusivamente al interior del sistema ventricular) o bien secundaria (hemorragia parenquimatosa que drena al sistema ventricular), las HIV primarias pueden ser secundarias a lesiones vasculares estructurales como aneurismas o malformaciones vasculares (11.4%), en cambio, la inmensa mayoría de las HIV secundarias son debidas a una etiología hipertensiva localizadas en los ganglios de la base o el tálamo. La presencia de HIV se observa en hasta el 45% de los pacientes. El hecho de que un paciente con HIC tenga una HIV asociada, hace que la mortalidad sea del 51%, comparado con el 20% si no existe una HIV acompañante (99).

El uso de fibrinolíticos, fundamentalmente el activador de plasminógeno tisular activado (rtPA) a nivel intraventricular, ha sido motivo de estudio por su posible acción fibrinolítica sobre el molde hemático. El ensayo clínico que ha reclutado más pacientes, teniendo como principal hipótesis que la administración de rtPA intraventricular se correlacione con un buen estado funcional a los 3 meses, es el CLEAR III, de reciente publicación. En él se concluye que los pacientes que fueron tratados con rtPA intraventricular, comparados con aquellos que recibieron suero salino intraventricular, tuvieron porcentajes similares en cuanto a independencia funcional (48% vs 45%, respectivamente), sin tener mayores tasas de efectos adversos (126).

Según los resultados de otro importante ensayo clínico en el estudio de HIC, el STICH, el 41.7% de los pacientes presentaron HIV acompañada, de los cuales el 55.1% desarrollaron hidrocefalia, comparado con el 23% del total de casos.

La hidrocefalia causada por la presencia de HIV es un hallazgo frecuente en paciente con HIC, especialmente en aquellos con localización talámica y tienden a ser más jóvenes y con peor pronóstico funcional y mayor mortalidad intrahospitalaria (127).

7.5 VOLUMEN DE HEMATOMA

El volumen de hemorragia es uno de los principales predictores de mortalidad a los 30 días en pacientes con HIC (6, 128, 129).

En un estudio prospectivo con 341 pacientes con HIC, el volumen de hemorragia superior a 60 ml fue una variable independiente de mortalidad a los 30 días, multiplicando el riesgo de éxitus por 3,6 (130). En otro trabajo en el que estudiaron 260 pacientes con HIC, el volumen de hematoma se identificó como un predictor independiente de Glasgow bajo al inicio, el cual se correlaciona con mal pronóstico vital a corto plazo (131).

En otro trabajo donde se recogieron 188 casos con HIC, se determinó que los pacientes con un volumen de hematoma superior a 60 ml, junto con una escala de Glasgow de entrada inferior o igual a 8, tenían un 91% de probabilidad de éxitus a los 30 días (132).

8. TRATAMIENTO DE LA HIC

Desafortunadamente, hoy en día el tratamiento para los pacientes con HIC en fase aguda, no ha evolucionado de forma tan exponencial como el del ictus isquémico, en el que terapias con la fibrinólisis endovenosa y la trombectomía mecánica, han logrado mejorar de forma drástica la morbimortalidad de estos pacientes, así como mejorar su independencia funcional a medio y largo plazo.

Según diferentes guías de manejo clínico de estos pacientes, tras el diagnóstico de la HIC, el paciente debe ser ingresado de forma inmediata en una unidad de ictus (UI), con personal sanitario y experiencia en enfermos neurocríticos. Debe evitarse el ingreso en una unidad de cuidados intensivos, excepto que por deterioro neurológico necesiten soporte ventilatorio o hayan sido sometidos a una intervención quirúrgica.

Aquellos pacientes con trombocitopenia o alteraciones de la coagulación, deben recibir de manera urgente tratamiento específico para normalizar la hemostasia; debe evitarse tanto la hipo como la hiperglicemia; tratar farmacológicamente crisis comiciales; colocar medias de compresión mecánica con el objetivo de prevenir un tromboembolismo venoso hasta que el paciente sea capaz de moverse por sí mismo; realizar un test de disfagia para evitar el riesgo de una posible broncoaspiración y consiguiente neumonía; control de la tensión arterial y una rehabilitación física precoz. Todas ellas con una evidencia clase A (99).

Han sido muchos los intentos en diferentes publicaciones de series de casos y ensayo clínicos que han probado demostrar la eficacia de diferentes terapias en la fase aguda, entre las que destacan el tratamiento con rtPA en la HIV, el manejo de la tensión arterial, el uso del factor VIIa recombinante (rFVIIa) y la evacuación quirúrgica del hematoma.

A continuación, se explicarán de forma resumida, los aspectos más destacados de estas terapias.

8.1 TENSIÓN ARTERIAL

Las cifras de tensión arterial (TA) alta en la fase aguda de la HIC es un evento común debido a diversos factores, entre los que se encuentran el dolor, el aumento de la presión intracraneal, el estrés y la HTA previa a la HIC. Se ha visto además, que las cifras elevadas de TA se correlacionan con el CRH y con un peor pronóstico funcional y vital en estos pacientes (133,134).

Por este motivo, se han realizado diferentes trabajos en los que se ha estudiado si el descenso de la TA hasta rangos de normotensión en la fase aguda de la HIC, conlleva un pronóstico favorable en estos pacientes.

En este sentido, los ensayos clínicos ATACH e INTERACT han logrado demostrar la seguridad de tratar de forma intensiva la HTA.

En el ensayo INTERACT 2 publicado en 2013, se incluyeron 2.839 pacientes con HIC diagnosticada en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas y a los que se les asignó dos grupos de tratamiento, el intensivo (con objetivo de TAS<140 mmHg) y el control (con objetivo de TAS<180 mmHg). El 52% de los pacientes del grupo de tratamiento intensivo tuvieron una incapacidad mayor (definido como mRS 3-5) o fueron éxitus, comparado con el 55.6% del grupo control, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.06$). No hubo diferencias tampoco en cuanto a las variables de seguridad. Por otro lado, se comprobó un efecto sobre la mejoría en el análisis ordinario del mRS, con una odds ratio para una discapacidad mayor del 0.87, en el grupo de tratamiento intensivo. La mortalidad fue similar en ambos grupos, un 12% (135).

Como resultado de esta evidencia científica, las últimas guías americanas sobre el manejo de la HIC han incluido nuevas recomendaciones sobre el tratamiento de la HTA. Así, existe una evidencia clase IA en cuanto a la seguridad de tratar TAS superiores a 150 mmHg, con un descenso hasta los 140 mmHg, en aquellos pacientes que no tengan contraindicaciones, siendo probablemente eficaz para mejorar el estado funcional, con una evidencia IIaB (99).

Históricamente, se había mantenido el límite de TA:180/105 mmHg, por debajo del cual, no se administraba tratamiento hipotensor a los pacientes con HIC de cualquier etiología, por el supuesto riesgo de provocar una isquemia perihematoma. En la actualidad, este límite se ha quedado obsoleto y es únicamente válido y cuestionable para pacientes con ictus isquémico

8.2 FACTOR VIIa RECOMBINANTE

El fFVIIa ha demostrado ser eficaz en tratar hemorragias sistémicas en pacientes con hemofilia A o B (136). Debido a esto, se ha probado su eficacia y seguridad en pacientes con HIC.

En 2005 se publicó un ensayo clínico, fase II, que incluyó 399 pacientes con HIC y a los que se les administró fFVIIa (3 grupos de dosis diferentes) vs placebo en las primeras 4 horas desde el inicio de los síntomas, habiendo excluido pacientes con HIC secundarias (aneurismas, malformaciones...) o estado de coma (escala de Glasgow 3-5). El principal "outcome" fue el estado funcional a los 3 meses y como variable de seguridad, la ausencia de tromboembolismos. Se realizaron TC de control a las 24 horas para medir el CRH. Los resultados fueron esperanzadores, ya que los pacientes a los que se les había administrado el rFVIIa, presentaron de forma estadísticamente significativa, con menor frecuencia un CRH, una menor mortalidad y mejor estado funcional a los 3 meses. Se observó un aumento de los eventos tromboembólicos, sin llegar a encontrarse diferencias estadísticamente

significativas (137). En cambio, posteriormente el mismo grupo realizó un ensayo fase III con 841 pacientes en las mismas condiciones que el previo, y a pesar de lograr un menor incremento del CRH en el grupo de pacientes con rFVIIa, esto no se correlacionó con una menor mortalidad ni un mejor estado funcional a los 3 meses (138).

Por esta razón, en la actualidad ninguna guía considera el rFVIIa como un tratamiento eficaz en pacientes con HIC.

8.3 EVACUACIÓN QUIRÚRGICA DEL HEMATOMA

El perfil de paciente que puede beneficiarse de un tratamiento quirúrgico es, hoy en día, muy limitado, debido a la baja eficacia de este tratamiento para pacientes con HIC.

Se deben diferenciar tres grupos de pacientes según la localización de la HIC. En primer lugar, parece claro que aquellos pacientes con una hemorragia confinada exclusivamente al tronco cerebral, no se benefician de tratamiento quirúrgico del mismo. En segundo lugar, diversos estudios no aleatorizados, han concluido que las hemorragias cerebelosas con un tamaño igual o superior a 3 cm, que ejerzan efecto masa o compresión del IV ventrículo, se benefician de la evacuación del hematoma (139,140).

Finalmente, nos centraremos en el estudio del posible beneficio de la evacuación quirúrgica de la HIC de localización supratentorial, bien sea lobar o profunda.



Figura 14. Hemorragia cerebelosa.

TC craneal en el que se observa una hemorragia cerebelosa izquierda con obliteración parcial del IV ventrículo.

En el ensayo clínico multicéntrico STICH I, se incluyeron un total de 1.033 pacientes, a los que se les asignó bien el grupo de intervención quirúrgica (en las primeras 24 horas) o bien el grupo de tratamiento conservador. En el análisis final se concluye que la cirugía no aportaba un beneficio en cuanto al estado funcional valorado a los 6 meses. El 26% lograron un estado funcional favorable comparado con el 24% del grupo de tratamiento conservador, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (141).

Años más tarde, se publicó el ensayo clínico STICH II, en el que incluyeron 597 pacientes y se comparó la evacuación quirúrgica del hematoma vs tratamiento conservador en pacientes con hasta 100 ml de volumen de hematoma, de localización superficial y sin HIV acompañante. De nuevo, no se observó beneficio estadísticamente significativo en el grupo intervención, teniendo el pronóstico favorable del 41% vs 38% y una mortalidad del 18% vs 24%, respectivamente (142).

Un metaanálisis que recogió un total de 2.186 pacientes intervenidos con HIC, procedentes de 8 ensayos clínicos diferentes, concluyó que el mejor pronóstico lo tenían aquellos que se intervenían en las primeras 8 horas desde el inicio de los

síntomas, con edades comprendidas entre los 50 y los 69 años, con una escala de Glasgow superior a 9, un volumen de hematoma entre 20 y 50 ml y una localización lobar (143).

Se desaconseja, por otra parte, la evacuación del hematoma en las primeras 4 horas por un mayor riesgo de sangrado en el grupo intervención, 40% vs 12% (144).

Como conclusión, en la tabla 6 se recogen las indicaciones aceptadas para la evacuación quirúrgica del HIC.

Tabla 6. Recomendaciones generales para la evacuación quirúrgica de la HIC. (142,143).

Hemorragias supratentoriales	Hemorragias infratentoriales
Deterioro neurológico con:	Hemorragias cerebelosas >3 cm o con efecto masa sobre el IV ventrículo o con deterioro neurológico
- HIC lobares a menos de 1 cm del córtex	Se desaconseja en hemorragias aisladas del tronco
- Edad inferior a 70 años	
- HIC localizados en el hemisferio derecho	
- Evacuación en las primeras 8 horas	
- Glasgow>9	
- Volumen de hematoma: 20-50	

8.4 REHABILITACIÓN FÍSICA

Aproximadamente el 35% de los pacientes que presentan un ictus no recuperan la funcionalidad completa de la extremidad inferior, y un 20-25% no son capaces de deambular de forma autónoma (145).

En un ensayo clínico, randomizado publicado en 2012, se comparó el efecto de la rehabilitación física intensiva con un grupo control sometido a la terapia standard, en 364 pacientes con HIC. Se evaluó su efecto mediante la escala motora Fugl-Meyer y la escala funcional de Barthel a los 6 meses, concluyendo que el grupo tratado de forma intensiva tenía una mejora estadísticamente significativa comparado con el grupo control. Esta mejora fue más evidente en el primer mes tras la HIC (146).

Bo Lee et al, publicaron en 2015, un trabajo en el que estudiaron de forma prospectiva a 11 pacientes con HIC de diferentes localizaciones, a los que se les practicó una terapia rehabilitadora y seguimiento mediante la escala de Fugl-Meyer durante 6 meses. Establecieron que la función motora de las extremidades inferiores, así como el control del tronco y la sensibilidad, mejoraron significativamente durante los primeros 3 meses tras la HIC. En cambio, la función motora de las extremidades superiores y la marcha se mantuvieron sin cambios durante el primer mes, pero mejoraron significativamente a los 3 meses de la HIC, y con una mejora continuada hasta los 6 meses. Las HIC localizadas a nivel profundo (tálamo, putamen anterior y cápsula interna), sustancia blanca periventricular y la corteza premotora, fueron las áreas que se asociaron con una peor función motora de las extremidades superiores (147).

Según las guías internacionales, se recomienda que los pacientes con HIC sigan programas de rehabilitación multidisciplinar (clase I, nivel de evidencia A) y ésta, además, siempre que las condiciones del paciente lo permitan, debería ser iniciada lo antes posible y mantenida tras el alta hospitalaria (99).

Las terapias de rehabilitación física precoces han demostrado ser coste-efectivas (148) y cada vez son más frecuentes como práctica clínica habitual en pacientes con HIC.

Son varios los trabajos publicados que describen una mayor afectación funcional basal en pacientes con HIC comparados con IC, en cambio, tras una terapia rehabilitadora adecuada, los pacientes con HIC suelen presentar una mayor mejoría funcional (149,150).

9. TRACTO CORTICOESPINAL

El TCE o vía piramidal, es un conjunto de aproximadamente un millón de fibras originadas en el córtex cerebral (área 4 de Brodmann), donde se ubica la primera motoneurona, y que descienden hasta la médula espinal, concretamente el asta gris anterior.

Estas fibras se originan principalmente en los 2/3 superiores de la corteza motora precentral y en la corteza premotora, y algunas tienen su origen en la corteza parietal (ascendente y superior). Una vez abandonada la corteza cerebral, el TCE desciende en forma de un haz de sustancia blanca compacto, orientado longitudinalmente con alta anisotropía, convergiendo a nivel de la corona radiata. Posteriormente desciende por el BPCI, pie de mesencéfalo, protuberancia y a continuación, a nivel del bulbo raquídeo, se produce una decusación del 90% de esta fibras componiendo el TCE lateral; el 10% restante no se decusa y formará el denominado TCE anterior (151,152).

El TCE incluye:

- El tracto corticoespinal que conecta el córtex con la médula espinal.
- El tracto corticobulbar que conduce la información desde el córtex hasta los núcleos de los nervios craneales del tronco cerebral.

La función principal del TCE es el movimiento voluntario. Lesiones estructurales que afectan al TCE, tales como tumores, ictus isquémicos y hemorrágicos, placas desmielinizantes... producen un déficit de función conllevando un déficit motor en las extremidades contralaterales (siempre que la lesión se produzca previa a la decusación bulbar) bien en forma de hemiparesia o hemiplejía.

En los últimos años, secuencias específicas de RM como el DTI y la tractografía, han logrado estudiar y caracterizar el TCE con detalle, convirtiéndose en la mejor técnica para graduar su lesión.

Además, algunos trabajos que han estudiado el IC y la HIC mediante DTI y tractografía, han logrado correlacionar diferentes parámetros cuantitativos y cualitativos de imagen, con parámetros clínicos, consiguiendo de esta manera, establecer una relación entre la neuroimagen y el estado funcional/clínico del pacientes (153-155).

10. DIFFUSION TENSOR IMAGING

10.1 ANTECEDENTES

En 1827, el botánico escocés Robert Brown, mientras investigaba una suspensión de partículas de polen, observó en el microscopio que las partículas tenían un movimiento caótico e incesante. En un principio pensó que podría deberse al polen vivo, pero los granos conservados durante siglos también se movían de igual forma, y las motas de polvo suspendidas en el aire tenían un comportamiento similar (156).

En 1905 Albert Einstein publicó el artículo titulado "Sobre el movimiento requerido por la teoría cinética molecular del calor de pequeñas partículas suspendidas en un líquido estacionario", en el que por métodos estadísticos representaba el movimiento de las moléculas del agua golpeando los granos de polen o cualquier pequeño cuerpo. En este trabajo, Einstein no sólo explicaba el movimiento browniano, sino que proporcionaba una evidencia experimental de la existencia de los átomos y daba un impulso a los estudios de mecánica estadística y a la teoría cinética de los fluidos (157).

El movimiento browniano es un movimiento aleatorio que se observa en algunas partículas nanoscópicas que se hallan en un medio fluido. Se debe a que la superficie de dichas partículas es bombardeada constantemente por las moléculas del fluido sometidas a una agitación térmica. Esta agitación a escala atómica no es uniforme y sufre una variación estadística importante.

10.2 DIFUSIÓN

La difusión es la distribución homogénea de partículas en un disolvente; en el caso de una membrana permeable puede haber paso de partículas en un disolvente siempre a favor del gradiente de concentración. La difusión, un proceso que no

requiere aporte energético, es frecuente como forma de intercambio molecular. La difusión es un proceso resultante de los movimientos térmicos aleatorios de las moléculas (movimiento browniano). Para sensibilizar la adquisición de la RM de manera que se detecten estos movimientos se aplican gradientes intensos en el campo de imagen. Cuando las moléculas de agua atraviesan dichos gradientes experimentan cambios de fase que dependen de su dirección y velocidad. Dichos cambios de fase se traducen en un aumento o disminución de la señal. La imagen fenomenológica macroscópica de difusión se caracteriza por el comportamiento de las moléculas en una celda de difusión. Las soluciones moleculares de distinta concentración ubicadas en dos compartimientos se mezclan a través de las membranas permeables que los separan, fluyendo las moléculas desde el compartimiento de mayor concentración al de menor (158). La primera ley de Fick describe este proceso, en el que la densidad de la corriente de las partículas es proporcional al gradiente de concentración (159).

El descubrimiento del movimiento browniano determina la base de la imagen de difusión actual, una descripción probabilística. La distribución del desplazamiento molecular es la probabilidad de encontrar una molécula en una posición concreta y en un momento dado, que Einstein relacionó con la varianza de la distribución del desplazamiento, el desplazamiento medio al cuadrado en una dimensión, el coeficiente de difusión y el tiempo de difusión.

En una serie de experimentos, Carr y Purcell utilizaron la RM eco del espín, descubierta por Hahn, para medir el coeficiente de autodifusión del agua y otros solventes (160). El movimiento difusivo disminuye la amplitud del eco del espín: a mayor difusividad, mayor atenuación de la señal. Es la base de los estudios de imagen de difusión. En 1956, Torrey asoció las ecuaciones de Bloch y posteriormente se aplicaron métodos de gradiente de campo pulsados. Stejskal y Tanner mostraron que los espines que se trasladan uniformemente producen un cambio neto de fase que es proporcional a su velocidad y que los espines que

difunden no producen un cambio neto de fase, sino un cambio en la altura y la anchura de la distribución de fase (161).

10. 3 IMAGEN DE DIFUSIÓN

El desarrollo de la RM supuso utilizar las secuencias de gradiente pulsado para localizar una población de espines en el espacio (162). Para obtener una imagen ponderada en difusión se aplican pulsos de gradiente de difusión en una secuencia de pulso de RM convencional. La intensidad de la imagen depende de la difusividad efectiva de las moléculas marcadas en el volumen excitado. La atenuación de la señal del LCR en los ventrículos es mayor que la observada en el parénquima. La atenuación de la señal depende del desplazamiento neto molecular en el tiempo de difusión; puede parecer que el desplazamiento neto es mayor en el LCR que en el parénquima, sin embargo, la difusividad del agua es la misma. No obstante, las moléculas de agua en el parénquima están obstaculizadas por las membranas celulares y las uniones celulares. El desplazamiento medio molecular en el área tisular está reducido, por lo que se reduce la difusividad.

Por lo tanto, debemos referirnos en difusión por RM al coeficiente de difusión aparente (CDA), que define la difusión estimada en un grupo de espines contenidos en un vóxel, valorando la difusividad real del tejido; este hecho también fue definido por Tanner, quien además introdujo la noción del factor b escalar, que relaciona el CDA con la atenuación de la señal de RM (158). El factor b debe incluir no sólo los efectos de los gradientes de difusión, sino también de los gradientes de imagen, ya que éstos pueden producir una ponderación adicional de la difusión. El valor óptimo del factor b efectivo (suma de los elementos diagonales de la matriz del factor b) debe ser próximo al inverso de la difusividad media en términos de relación señal/ruido.

10.4 DIFUSIÓN ANISOTRÓPICA

Moseley et al. en 1990 observaron que el CDA en determinadas localizaciones cerebrales depende de la dirección de aplicación del gradiente de difusión (163). Posteriormente, Doran et al lo describieron en la sustancia blanca (164). En algunas zonas del cerebro la intensidad de difusión es la misma en todas las direcciones estimadas; este tipo de difusión se denomina isotrópica (figura 15). La anisotropía puede definirse como aquella propiedad de la difusión en algunos medios en que la tasa de difusión es diferente en las distintas direcciones (165). En tejidos como la sustancia gris, donde el CDA es independiente de la orientación del tejido (isotrópico), adquirir esta información es normalmente suficiente. En medios anisotrópicos, como la sustancia blanca, el CDA depende de la orientación del tejido, por lo que un CDA único no es suficiente para caracterizar adecuadamente la movilidad del agua y se hace imprescindible usar un tensor simétrico de difusión aparente o efectivo del agua, D . El análisis de la información de cada vóxel se denomina imagen del tensor de difusión (DTI) (166).

La medición del CDA a lo largo de múltiples orientaciones proporciona una importante información de la organización axonal del cerebro. Uno de los aspectos más significativos en los estudios de difusión es que siempre se detecta el movimiento molecular a lo largo de un eje predeterminado, que está fijado por la orientación del gradiente de campo aplicado. Todas las máquinas de RM están equipadas con tres gradientes ortogonales llamados X, Y y Z. Combinando estos tres gradientes puede calcularse cualquier eje arbitrario. En la sustancia blanca, la movilidad del agua depende de la organización de los ejes axonales. Si el agua está confinada en un sistema alineado homogéneamente podemos asumir que el proceso de difusión dibuja una elipse en la que el eje mayor está alineado con la orientación de las fibras (imagen 14) (167). Por tanto, debemos definir el margen de dicha elipse (elipse de difusión), que se puede calcular mediante un procedimiento matemático llamado "tensor". La longitud de los tres ejes principales (λ_1 , λ_2 y λ_3) definen tres vectores (V_1 , V_2 y V_3) y su orientación, por lo que

necesitamos un tensor $D = 3 \times 3$, que es un tensor simétrico, con seis parámetros independientes que definen dicha elipse (168).

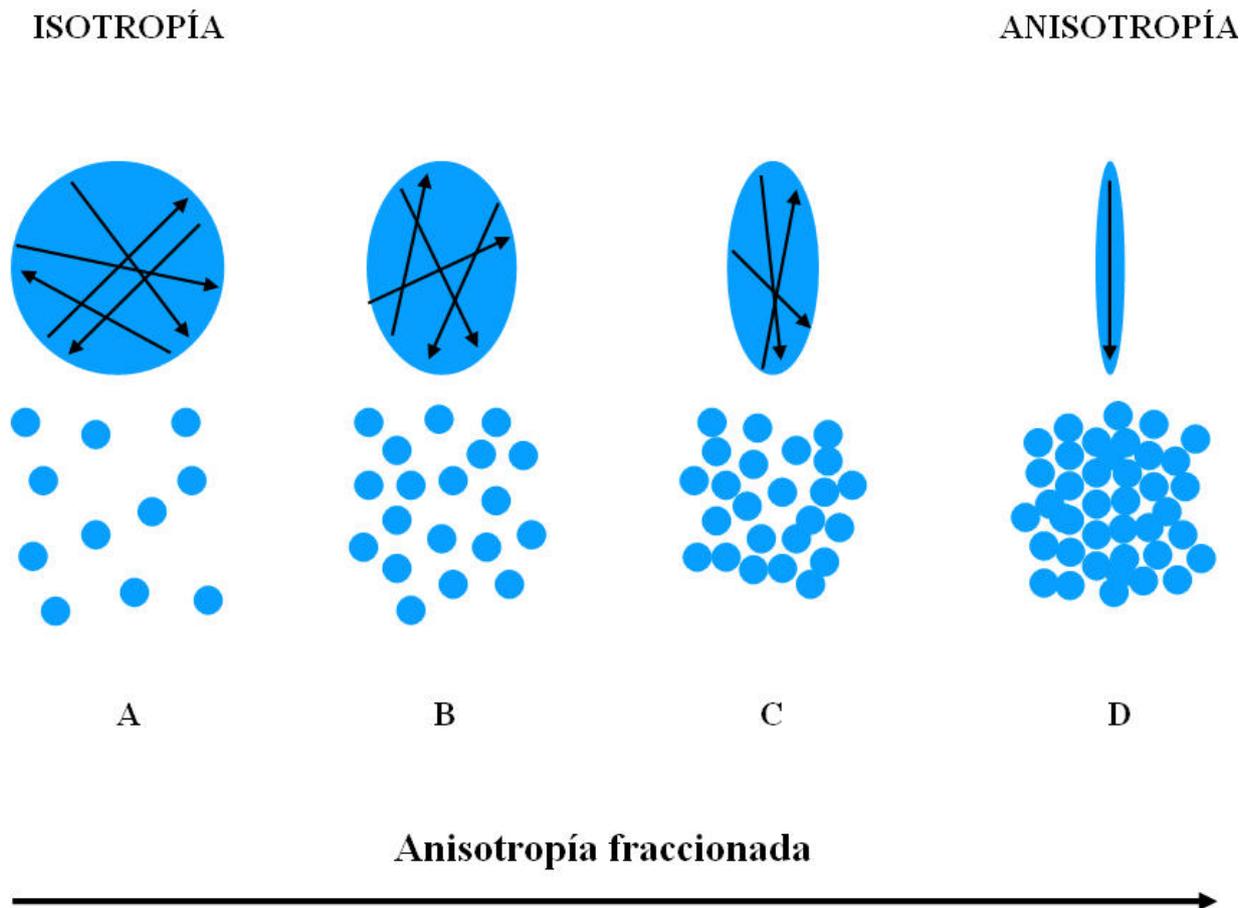


Figura 15. Anisotropía fraccionada. Ilustración que representa diferentes grados de anisotropía en función de la libertad en el movimiento de las moléculas del tejido evaluado. De izquierda a derecha se observa un decremento en el movimiento de las moléculas lo que comporta un mayor índice de anisotropía fraccionada (FA).

10.5 CÁLCULO DEL TENSOR DE DIFUSIÓN

Existen múltiples formas para caracterizar la difusión anisotrópica, una de ellas es calcular la relación entre la longitud del eje más corto y la del más largo. Pero tiene muchos inconvenientes, uno de ellos el ruido. Es preferible usar parámetros que oscilan entre rango 0 (isotrópico) y 1 (anisotrópico), las expresiones matemáticas de estos conceptos exceden el propósito de revisión de esta tesis y se encuentran disponibles en la bibliografía (168); los parámetros más empleados en la práctica habitual son:

1. FA: medida de la anisotropía de la difusión que representa la proporción de la magnitud de la parte anisotrópica del tensor de difusión y la magnitud del tensor completo.
2. Anisotropía relativa: medida de la anisotropía de la difusión que representa la proporción de la magnitud de la parte anisotrópica del tensor de difusión y la magnitud de la parte isotrópica del tensor de difusión.
3. Ratio del volumen.

Todos estos parámetros nos indican el grado de elongación de la elipse de difusión, y la información que proporcionan es esencialmente la misma. La FA es la que se emplea con más frecuencia.

Recogiendo la información del tamaño, la forma, la orientación y la distribución de las elipses de difusión dentro de un volumen de la imagen podemos definir las características de la difusión del agua en cada vóxel. Dicha elipse se calcula a partir del tensor de difusión medido en dicho volumen.

10.6 VISUALIZACIÓN BIDIMENSIONAL Y RECONSTRUCCIÓN DE LAS FIBRAS (TRACTOGRAFÍA)

Los parámetros que expresan las características de la forma y la distribución de la elipse se calculan a partir de elementos de la diagonal, y deberían ser independientes de las estructuras tisulares y de los gradientes de difusión aplicados. Caracterizar el grado de anisotropía de la difusión es equivalente a caracterizar la forma de una elipse tridimensional de difusión independientemente de su orientación y tamaño, analizando la parte anisotrópica del tensor de difusión en cada vóxel. Actualmente existen nuevas técnicas para la obtención de una representación baricéntrica del tensor de difusión descomponiéndolo en tensores en forma lineal, planar y esférica, que corresponden a las elipses prolata, oblata y esférica respectivamente. Asumiendo que la orientación del componente longitudinal mayor del tensor de difusión diagonalizada representa la orientación del tracto axonal dominante, la DTI nos proporciona un campo vectorial tridimensional, en el cual cada vector representa la orientación de las fibras (169).

Existen distintas formas de reconstrucción de la sustancia blanca, las dos principales son:

- a) algoritmos de propagación lineal
- b) minimización de la energía global, para localizar los píxeles más favorables para predeterminar las vías.

Puede recogerse información a partir del patrón direccional de las elipses de difusión dentro de un volumen de imagen. El vector más largo dentro de un vóxel es paralelo a la dirección de la fibra. Los métodos de imagen basados en estos datos incluyen el mapeo del campo de dirección, donde la dirección de la fibra local se representa como un vector en cada vóxel, y el mapeo en color del tracto fibroso, donde se usa un color asignado a un vóxel que contiene el tejido anisotrópico y define la dirección del tracto fibroso.

La tractografía basada en tensor de difusión es un método de reciente aparición para localizar las vías de tractos fibrosos en el SNC. Dichos tractos se generan a partir del campo de dirección de la fibra de manera similar a un campo de velocidad de fluidos. La idea principal es seguir la dirección de la difusividad máxima a partir de algunos puntos de comienzo elegidos en una fibra. Se representa en un mapa en color que emplea unos colores principales (rojo, verde y azul) que indican la dirección dominante de la orientación de las fibras.

El DTI presenta aplicaciones clínicas bien definidas como en la extensión de las placas desmielinizantes en la esclerosis múltiple, en epilépticos sin o con alteraciones en los hipocampos, en el estudio de las vías frontales en la esquizofrenia, extensión tras traumatismo craneal y evaluación de tractos nerviosos en las neoplasias. En el campo de las enfermedades cerebrovasculares, el DTI ha permitido estudiar el daño axonal secundario al IC y se ha propuesto como marcador radiológico predictivo independiente del pronóstico del déficit motor. Sin embargo, su utilidad en la HIC está aún poco estudiada.

La FA varía a lo largo de la evolución de un IC o una HIC. Además, cuanto mayor es la caída de la FA, peor es el pronóstico funcional (20,170).

La tractografía por RM utiliza los datos adquiridos mediante DTI para crear una reconstrucción tridimensional de las fibras de sustancia blanca, y permite estudiar la relación de la lesión cerebral respecto al tracto sometido a estudio. En caso de DW, el TCE afectado aparece en la tractografía con un menor calibre respecto al homónimo contralateral normal y menor intensidad de señal. Además, su FA estará disminuida respecto al lado no afectado (20,171).

10.7 EXPERIENCIA Y UTILIDAD DEL DTI EN EL INFARTO CEREBRAL

Las entidades patológicas que alteran la microestructura tisular cerebral no sólo pueden afectar a la difusión general, sino también a la difusión anisotrópica. Entre estos procesos patológicos se encuentra la tumefacción celular, la ampliación o disminución del espacio extracelular o la pérdida de la organización tisular, que producen cambios transitorios o permanentes en la difusión.

Así, la tractografía basada en el tensor de difusión ha demostrado ser útil en el estudio del infarto cerebral, tanto en el pronóstico, por su capacidad de valorar la integridad de los tractos de sustancia blanca adyacentes al área isquémica, como en la evaluación de la DW secundaria a un infarto cerebral; los datos de la DTI han mostrado una significativa reducción de la FA en el TCE del hemisferio afectado en las primeras semanas tras un infarto, cuando todavía no existen hallazgos detectables en la RM convencional (13, 172-174).

En efecto, nuestro grupo ha demostrado que las técnicas de DTI pueden predecir con fiabilidad el pronóstico funcional en pacientes con IC. En una serie prospectiva de 60 pacientes con IC evaluados dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas se estudió la afectación del TCE mediante DTI en el córtex motor y premotor, el centro semioval, corona radiata y el BPCI en la RM al ingreso, a los 3 días y a los 30 días. La gravedad del déficit motor se evaluó mediante los sub-ítems motores de la escala NIHSS (mNIHSS) y pudimos observar como la afectación del TCE en el BPCI en la fase aguda (tanto basal como a los 3 días) era un marcador predictivo independiente de mal pronóstico a los 3 meses. Además, en la misma serie de pacientes observamos como los valores disminuidos de FA medidos en la protuberancia en la RM basal, se correlacionaron de forma significativa con el déficit motor al día 30. Finalmente, los valores de anisotropía a los 30 días, a nivel de la protuberancia, se correlacionaron con la evolución funcional motora a los 2 años tras el infarto (11-14).

10.8 EL PAPEL DEL DTI EN LA HIC

Los trabajos que estudian el TCE mediante DTI y tractografía son series de pocos casos, en su inmensa mayoría en el continente asiático y con diferentes tiempos en cuanto a la adquisición de las imágenes mediante RM. Se desconoce si la realización de la RM en la fase hiperaguda puede predecir el déficit motor (9,10).

Desde 2007 se han publicado algunos trabajos que estudian mediante la realización de RM cerebral multiparamétrica, en diferentes estadios desde el inicio de los síntomas, la utilidad del DTI y la tractografía como factor predictor del déficit motor a largo plazo en pacientes con HIC (9,15).

Kuzu et al, demostraron que los valores de FA medidos en el pedúnculo cerebral al día 3 predicen el déficit motor a los 3 meses, independientemente del volumen inicial del hematoma. Los valores de FA > 0.7 se correlacionaron con una mejor evolución, reflejando el daño directo en la vía piramidal producido por el hematoma, observables ya en la fase hiperaguda, a diferencia de las técnicas convencionales de RM que permiten observar la DW en la fase subaguda/crónica, y por tanto no permiten la toma de decisiones en la fase precoz de la enfermedad. Por este motivo, los valores de FA podrían ser un marcador útil en la selección de los pacientes para el tratamiento quirúrgico del hematoma y la aplicación de medidas intensivas (21). Otros autores han planteado que el DTI y la tractografía pueden ayudar a predecir el déficit motor a largo plazo y la evolución clínica de estos pacientes (7,8).

En 2009, Kusano et al estudiaron 18 pacientes con HIC supratentorial con RM en las primeras 48 horas desde el inicio de la clínica, concluyendo que la rFA se correlacionaba significativamente con el grado de paresia al día 0 y 28 y con el mRS al día 28. Establecieron un punto de corte de 0,85 con una sensibilidad y especificidad del 100% (valores por debajo de este punto se correlacionaban con mayor déficit motor) (7).

En 2013, Koyama et al, estudiaron 32 sujetos con HIC localizados en putamen y tálamo entre los días 14 y 18 desde el inicio de los síntomas, y concluyeron que la rFA en el pedúnculo cerebral (comparado con la corona radiata y la cápsula interna) era la que más se correlacionaba con el déficit motor al mes, especialmente con el grado de paresia en la extremidad superior afectada. El punto de corte establecido de rFA fue de 0,7 (8).

En cuanto al tiempo de realización de la RM, Wang et al en 2012 establecieron con una población de 27 sujetos con HIC, que el DTI a las 2 semanas predecía mejor el déficit motor y el mRS que aquellos realizados al tercer día desde el inicio de los síntomas (15).

Para el estudio cualitativo del TCE mediante tractografía, se han utilizado varias clasificaciones por diferentes grupos de investigadores, en función de si éste se encuentra preservado, interrumpido o amputado por el hematoma cerebral. La serie más larga estudiada al respecto es la de Jung et al, publicada en 2012, donde estudiaron 45 pacientes con HIC localizados en corona radiata o BPCI mediante DTI en los primeros 30 días y al mes. Establecieron 3 grupos de pacientes en función de si el TCE estaba preservado (patrón A), interrumpido (patrón B) o amputado/degenerado por el hematoma (patrón C). Concluyeron que el patrón C era el que se asociaba a un mayor déficit motor. Otra aportación de este estudio fue que en la RM de control realizada a los 3 meses encontraron modificaciones en los patrones en un 37,8% de los casos, entre ellas, destacaba que un 15,8% de pacientes con patrón C pasaron al A, sugiriendo que los cambios encontrados en la fase aguda pueden ser modificables (16).

No existen hasta el momento trabajos publicados que combinen la valoración del TCE de forma cualitativa con la determinación de los valores de FA o rFA a lo largo del mismo.

11. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las órdenes de no resucitación en las primeras 24 horas de una HIC, se sitúan en torno al 40-50% de los casos, según las diferentes series, y se realizan en muchas ocasiones en base a variables poco robustas y con bajo valor predictivo. Es por ello, que se hace necesario indagar en nuevas vías clínicas, analíticas y de neuroimagen que ayuden a identificar de una manera más sensible, qué pacientes tendrán una mejor evolución funcional a medio-largo plazo (5, 18, 175).

Como se ha comentado anteriormente, la supervivencia de los pacientes con HIC es del 50% al mes del evento y los que sobreviven suelen padecer secuelas físicas, cognitivas y psíquicas, que a menudo, son notables. La limitada disposición de terapias en fase aguda que mejoren este pronóstico, hacen que la rehabilitación cognitiva y física sean las únicas herramientas para mejorar la independencia de estos pacientes.

Numerosas medidas, entre las que se encuentran el ingreso en una UI o de neurocríticos, la rehabilitación intensiva o la evacuación quirúrgica del hematoma, podrían seleccionarse de mejor manera en función de la capacidad pronóstica en los primeros días de la HIC.

Son pocos los trabajos que han estudiado el papel de la FA en la fase hiperaguda de pacientes con HIC, la mayoría de ellos, son estudios en el IC y en la fase subaguda de la HIC, especialmente durante la primera semana (176).

Por otra parte, no existe un consenso sobre cuál es el mejor momento para realizar la determinación de la FA, a pesar de que se conoce que ésta disminuye progresivamente en el TCE lesionado hasta el día 90 desde el inicio de los síntomas, la mayoría de los trabajos centran sus estudios con RM en las primeras 2 semanas. En la mayoría de pacientes con HIC, el daño irreversible del TCE en

forma de DW está ya instaurado al día 30. Debido a todo ello, el protocolo de imagen de nuestro trabajo incluye la realización de una segunda RM al día 30 para compararla con la realizada en la fase hiperaguda, y de este modo establecer cuál de las dos refleja mejor el daño del TCE y su correlación con el déficit motor y estado funcional a los 3 meses.

La realización de secuencias de DTI en la fase aguda de la HIC, puede ser útil en la predicción de la evolución neurológica, así como del grado de recuperación motora a medio-largo plazo. Asimismo, podría ser una herramienta diagnóstica útil para la optimización y estratificar el tratamiento médico y rehabilitador de estos pacientes en la fase aguda. Adicionalmente, podría proporcionar información útil para la selección de pacientes que pudieran beneficiarse de un tratamiento quirúrgico precoz, incidiendo de forma significativa en la toma de decisiones por parte del clínico desde las primeras horas desde el inicio de la HIC.

12. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

El presente trabajo tiene tres hipótesis:

- Hipótesis 1: la rFA del TCE evaluada en las primeras 12 horas desde el inicio de la HIC, predice la función motora y el pronóstico funcional a los 3 meses.

- Hipótesis 2: la rFA del TCE evaluada en las primeras 12 horas desde el inicio de la HIC, predice la función motora y el pronóstico funcional a los 3 meses, con la misma sensibilidad y especificidad que la realizada a los 30 días.

- Hipótesis 3: la combinación de los valores de rFA del TCE junto con la evaluación cualitativa del TCE, aporta mayor información sobre el estado motor y funcional de estos pacientes a los 3 meses que cualquiera de ellas por separado.

13. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Evaluar las secuencias de DTI con determinación de la FA, y tractografía del TCE en RM cerebral realizada en pacientes con HIC primaria en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas y correlacionar su resultado con el déficit motor (mNIHSS) y dependencia funcional (mRS) a los 3 meses.
2. Evaluar la correlación entre el estudio RM (FA) realizado en pacientes con HIC primaria a los 30 días desde el inicio de los síntomas y el déficit motor (mNIHSS) y dependencia funcional (mRS) a los 3 meses.
3. Comparar los resultados obtenidos en el estudio RM cerebral realizada en las primeras 12 horas y la realizada a los 30 días.

14. METODOLOGÍA

Estudio prospectivo (iniciado en 2008 hasta finales de 2015), en el que se incluyen pacientes que acuden a urgencias del Hospital Doctor Josep Trueta de Girona, con diagnóstico de HIC y tiempo de evolución máximo de 12 horas desde el inicio de los síntomas, hasta la realización del TC de cráneo y RM cerebral. Se excluyeron pacientes con un mRS previa mayor de 2, un volumen de hematoma superior a 100 ml, estado de coma al inicio y aquellos pacientes con toma previa de anticoagulantes orales (ACO) o aquellas HIC secundarias a tumores intracraneales, metástasis cerebrales, aneurismas, malformaciones arteriovenosas o traumatismos craneo-encefálicos.

A estos pacientes se les realizó un TC de cráneo simple con adquisiciones angiográficas seguido de una RM cerebral multiparamétrica dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas, siempre que las condiciones clínicas del paciente así lo permitieran. Además, a su llegada a Urgencias se les realizó una analítica de sangre según protocolo de la UI de nuestro centro, que incluye un análisis de hemograma y coagulación completos, bioquímica con ionograma, perfil hepático, perfil lipídico y velocidad de sedimentación globular, toma de tensión arterial sistólica y diastólica, temperatura axilar, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno basal, electrocardiograma y radiografía de tórax.

Como parte de la historia clínica, se recogen los antecedentes patológicos previos, factores de riesgo cardiovascular y la medicación que toman los pacientes en el momento de su ingreso.

Tras la realización de estas pruebas los pacientes ingresaron en la UI de nuestro centro siempre que hubo disponibilidad de camas, en caso contrario, ingresaron en la planta general de Neurología.

Durante su estancia en la UI se determinaron durante las primeras 6 horas la TA cada 15 minutos y posteriormente cada hora hasta cumplir 24 horas desde su ingreso, a continuación, la TA y temperatura timpánica pasan a tomarse cada 4 horas.

Dentro del protocolo radiológico, y siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitieron, se realizó un TC de cráneo simple de control a las 24 horas de su ingreso y una nueva RM al mes del ictus. Las secuencias incluidas en el protocolo de RM cerebral fueron: ADC, T1 pre y post administración de contraste con Gadolinio (Gd), T2, eco-gradiente, SWI, FLAIR pre y post contraste de Gd y DTI.

Los estudios se realizaron en una unidad 1.5 T (Intera 1.5 T, Philips, Best, Holanda). Los datos de la DTI fueron adquiridos empleando una secuencia eco planar single-shot con un esquema de adquisición en paralelo con codificación por sensibilidad (SENSE), con un factor de reducción de 2.0. La matriz de la imagen fue de 112 x 112, con un campo de visión (FOV) de 224 x 224 mm. Se adquirieron cortes de 2 mm de espesor paralelos a la línea de la comisura blanca anterior-comisura blanca posterior, que establece una relación normalizada para todas las estructuras telencefálicas. Se emplearon un total de 60 cortes para incluir los hemisferios y el tronco cerebral sin espacio entre cortes, ya que las fibras reconstruidas son superposiciones de vóxeles con direcciones de difusión semejantes, y si existe GAP no es posible un correcto seguimiento de las mismas. La difusión se codificó en 16 direcciones independientes, y el valor b fue de 1000 mm²/s. El tiempo total de duración de la secuencia fue de 4 minutos. Los datos de la DTI fueron transferidos a una estación de trabajo y procesados con el software Olea Sphere versión 3.0 (La Ciotat, France) para el reordenamiento anatómico y determinación de los eigenvectores. En los mapas de color del tensor de difusión se asignan por convenio los colores rojo, verde y azul a las orientaciones derecha-izquierda, anterior-posterior y superior-inferior, respectivamente. Las tractografías se evaluaron en el programa PRIDE V4 (Philips Research Integrated Development

Enviroment, Best, Holanda) mediante el cálculo de la orientación de los tractos de sustancia blanca en las ROIs. El programa empleado permitió la reconstrucción tridimensional de los tractos mediante la ubicación de dos ROIs en las referencias anatómicas de paso de las fibra identificada en el mapa en color. Las ROIs se localizaron en corona radiata y pedúnculo cerebral: las fibras que se detectaron entre ambos puntos se establecieron como tractos de interés. Posteriormente, se excluyeron aquellas fibras con conexiones hacia el cerebelo, tronco encefálico y cuerpo calloso, con el objetivo de identificar y aislar únicamente las fibras correspondientes al TCE para el presente estudio. Posteriormente, se excluyeron aquellas fibras con conexiones hacia el cerebelo, tronco encefálico y cuerpo calloso, con el objetivo de identificar y aislar únicamente las fibras correspondientes al TCE para el presente estudio. Finalmente, los tractogramas se superpusieron a las secuencias de echo-gradiente y FLAIR para determinar si el TCE se encontraba afectado por el hematoma o por el edema.

El estudio del TCE, se evaluó de forma cuantitativa y cualitativa. Se hicieron tres cálculos de la FA del TCE, en tres niveles diferentes: BPCI, protuberancia y una media de múltiples estimaciones de la FA a lo largo de todo el TCE (desde el córtex hasta el bulbo raquídeo), tanto en el lado de afectación del hematoma como en el contralateral (figura 16). Además, se realizó el cálculo de la rFA en cada nivel, resultado del cociente entre la FA del lado afectado y el lado sano.

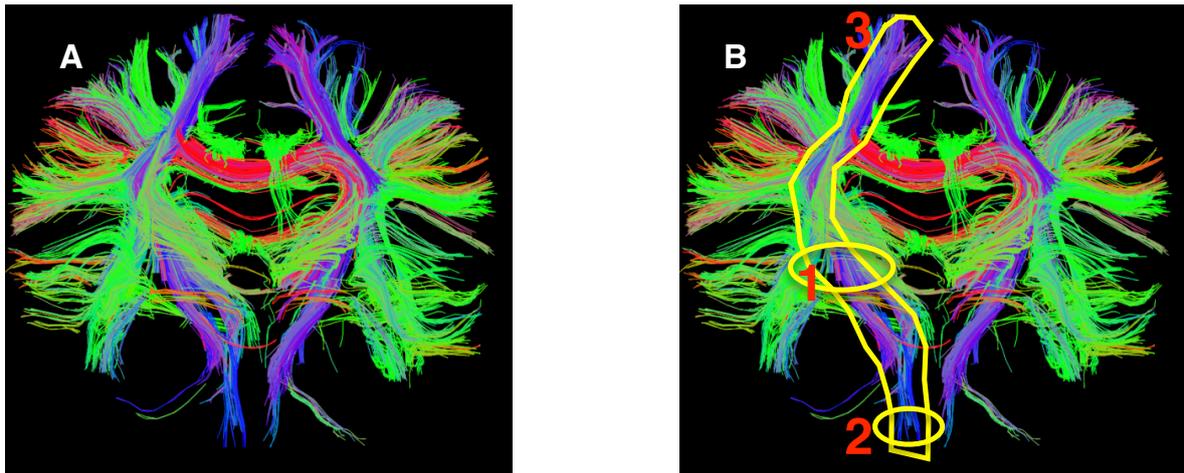


Figura 16. Tractografías. A: DTI con diferentes tractografías cerebrales. B: DTI con selección del TCE con marcadores en el brazo posterior de la cápsula interna (1), en la protuberancia (2) y en todo el TCE (3).

Por otro lado, se llevo a cabo también un análisis cualitativo de la tractografía del TCE afectado por la HIC. Se evaluó si el haz se encontraba incluido por el hematoma, incluido por el edema o bien únicamente desplazado por el edema. Dichas evaluaciones se determinaron en la RM basal y en la de control. En la figura 17, se ilustra un ejemplo de tractografía sobrepuesta a una secuencia de echo-gradiente.

El tiempo total para la realización de la RM cerebral supone unos 60 minutos aproximadamente, y el tiempo para evaluar y extraer los resultados radiológicos está en torno a 120 minutos por estudio.

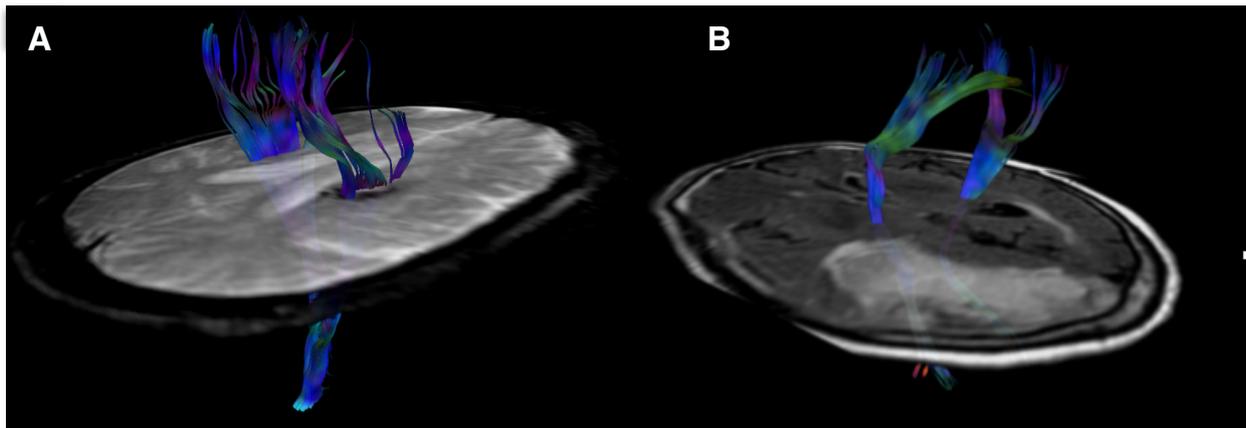


Figura 17. Tractografías del TCE en HIC. A.: Tractografía en un paciente con una HIC profunda izquierda, donde se observa que el TCE queda incluido por el hematoma. B: Tractografía en un paciente con una HIC lobar derecha en la que se observa como el TCE no queda incluido por el hematoma, pero queda desplazado por el edema.

En la tabla 7 se muestra el total de variables radiológicas evaluadas en el presente estudio.

Tabla 7. Variables radiológicas incluidas en el análisis de la muestra.

Variables cuantitativas	Variables cualitativas
FA media en BPCI y protuberancia ipsilateral	Inclusión del TCE por el edema
FA media en BPCI y protuberancia contralateral	Inclusión del TCE por el hematoma
FA media del TCE total ipsilateral	Desplazamiento del TCE por el edema
FA media del TCE total contralateral	Extravasación de contraste en T1
Volumen edema en ADC	
Volumen edema en FLAIR	
Volumen hematoma en ADC	
Volumen hematoma en FLAIR	

Mientras los pacientes están ingresados en la UI, se realiza una exploración neurológica adaptada a pacientes que han sufrido un ictus mediante la escala de la NIHSS dos veces al día (con una diferencia temporal entre ambas exploraciones

de unas 12 horas aproximadamente) realizadas por neurólogos especializados que cuentan con la certificación oficial para administrar dicha escala.

Durante el ingreso se recogieron todos los posibles acontecimientos y complicaciones derivadas de la patología hemorrágica cerebral (infecciones, recurrencias, tratamientos farmacológicos, cirugía evacuadora del hematoma, colocación de drenaje quirúrgico, etc.), se realizó una exploración neurológica diaria (incluyendo la escala de NIHSS) y se determinaron de nuevo la NIHSS y el mRS en el momento del alta hospitalaria. Asimismo, se recogió la frecuencia de deterioro neurológico durante el ingreso y se dividió en precoz (DNP), todo deterioro traducido en un aumento de al menos 4 puntos en la escala NIHSS durante las primeras 72 horas, y tardío (DNT), si este aumento de 4 puntos en la NIHSS acontecía más allá de las 72 horas.

Una vez el paciente fue dado de alta bien a domicilio, a un centro de convalecencia o a otro centro de hospitalización, se realizó un control clínico a los 3 meses, en el que se recogieron las posibles complicaciones originadas, recurrencias, cambios en el tratamiento y se realizó de nuevo la exploración neurológica con la escala NIHSS, evaluando el nivel de dependencia para las actividades diarias mediante el mRS.

Para determinar la gravedad del déficit motor se utilizaron los ítems motores de la escala de NIHSS (mNIHSS) correspondientes a la extremidad superior e inferior; y para estratificar la situación funcional a los 3 meses se utilizó el mRS.

Se recogió la mortalidad intrahospitalaria, a los 3 y 12 meses. Finalmente se correlacionaron los datos de neuroimagen con la evolución clínica.

Análisis estadístico

La comparación bivariada de grupos se realizó mediante el test de T-Student para las variables continuas normales y la U-Mann-Whitney para las variables continuas no normales. Para el análisis de las variables categóricas se utilizó la prueba de χ^2 .

Con el objetivo de conocer si la muestra de la variable a estudio presentaba una distribución normal, se realizó un test de Kolgomorov-Smirnov, para cada variable continua.

Para estudiar la asociación entre la rFA del TCE y el déficit motor y el mRS a los 3 meses, se realizó un análisis de regresión multivariante, donde se incluyeron todas aquellas variables con $p < 0,05$ en el análisis univariado.

Para calcular el punto de corte de rFA del TCE, con el objetivo de discriminar la mala o buena evolución motora y funcional a los 3 meses, se utilizó una curva ROC, a partir de la cual se determinaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la variable a estudio.

15. RESULTADOS

Debido a que el presente trabajo tiene dos objetivos, por un lado, estudiar si la valoración del TCE mediante secuencias de DTI en RM cerebral predice el déficit motor y estado funcional a los 3 meses y por otro, comparar las secuencias de DTI en fase aguda con las realizadas a los 30 días y determinar su relación con el pronóstico motor y funcional en pacientes con HIC, dividiremos los resultados en dos bloques diferentes para una mejor comprensión de los mismos.

Cabe destacar que debido a la agitación y/o movimientos de los pacientes durante el proceso de realización de la RM basal (primeras 12 horas) que suponía unos 30 minutos en los que el paciente debía permanecer en una posición determinada, nos vimos obligados a descartar un número considerable de estudios por la mala calidad de las imágenes, en especial, en las secuencias FLAIR y ADC para el cálculo del volumen del edema y el hematoma. Por otra parte, el frecuente DNP y mortalidad durante el primer mes, hizo que el número de RM cerebrales realizadas al mes fuera sensiblemente más bajo comparado con el número realizado en la fase aguda.

15.1 RESULTADOS DTI BASAL CON LA EVOLUCIÓN FUNCIONAL Y MOTORA.

De los 86 pacientes incluidos en el estudio, 32 fueron excluidos del análisis debido a la mala calidad del estudio de la RM basal.

Por tanto, fueron 54 los pacientes consecutivos a los que se les completó de forma óptima el estudio de RM basal. En la tabla 8, se recogen las variables epidemiológicas y factores de riesgo más destacados.

Tras realizar el correspondiente test de Kolmogorov-Smirnov, para evaluar si las variables del estudio seguían una distribución normal, se detectó que las variables edad, NIHSS y mNIHSS basal a las 72 horas, leucocitos, glicemia y temperatura timpánica, no seguían una distribución normal. De este modo, en el análisis estadístico, dichas variables se expresan en medianas con sus correspondientes percentiles [25-75], evaluando su significación estadística mediante la prueba de U de Mann Whitney.

Del total de 54 pacientes, la edad mediana fue de 70,5 años siendo un 66,7% de ellos varones. El 90,7% tenían un mRS=0 en el momento de presentar la HIC y el 100% eran funcionalmente independientes (mRS=0-2).

Con respecto a los factores de riesgo más frecuentes, cabe destacar la existencia de HTA previa en el 75,9% de los casos, un 42,6% de dislipemia y un 20,4% de DM. En cuanto a los hábitos tóxicos, un 18,5% eran fumadores y un 22,2% tenían hábito enólico activo. Un 27,8% tomaban algún tipo de antiagregante plaquetario (en su mayoría ácido acetil salicílico o clopidogrel) y un 9,3% tomaban antidepresivos. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio estaba bajo tratamiento anticoagulante, bien ACO, o bien heparinas de bajo peso molecular, en el momento de la HIC.

Tabla 8. Principales variables epidemiológicas y factores de riesgo de la muestra.

Edad, años (mediana)	70,50 [58,0-77,25]
Sexo (masculino), %	66,7 %
mRS= 0 previo, %	90,7 %
mRS= 0-2 previo, %	100 %
Tabaquismo, %	18,5 %
Enolismo, %	22,2 %
HTA, %	75,9 %
DM, %	20,4 %
DSL, %	42,6 %
Toma de AP, %	27,8 %
Toma de AD, %	9,3 %

La etiología hipertensiva fue con claridad la más frecuente de la cohorte, un 85,2%, seguida de la AAC con un 7.4%.

Tabla 9. Descripción de las etiologías de la HIC.

Etiologías de la HIC	Frecuencia (%)
Hipertensiva	85,2 %
Angiopatia amiloide cerebral	7,4 %
Inhabitual	3,7 %
Indeterminada	3,7 %

En la tabla 10 se recogen las principales variables clínicas y de laboratorio analizadas.

Tabla 10. Descripción de las principales variables de laboratorio, TA y NIHSS.

Leucocitos, U/L	8.100 [5.790-10.840]
Plaquetas, U/L	206.870 ± 62.212
LDL, mg/dL	125,49 ± 41.80
Fibrinógeno, mg/dL	406,94 ± 104,43
Glicemia, mg/dL	124,5 [104,75-150,25]
TAS, mmHg	175,06 ± 30,27
TAD, mmHg	91,44 ± 18,00
Temperatura, °C	36,0 [35,75-36,5]
NIHSS basal	11 [4.75-16.25]
mNIHSS basal	4 [2-7]
Tiempo inicio-RM, minutos	425,17 ± 216,24

Resultados expresados en media +/- DE o mediana [cuartiles]

Cabe destacar la alta cifra de TAS a la llegada a urgencias de estos pacientes (175 mmHg), junto con una NIHSS basal de 11 y una mNIHSS de 4. La media de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la RM cerebral fue de 425,17 minutos.

En las tablas 11 y 12 se recogen las evaluaciones de DTI en sus diferentes niveles en la RM basal.

De estos resultados destaca una caída de FA basal en el TCE ipsilateral a la lesión hemorrágica comparado con el contralateral, a nivel del BPCI (0,520 vs 0,640) y en el total del TCE (0,473 vs 0,510) respectivamente, no así en la protuberancia.

Tabla 11. Mediciones de DTI mediante secuencias de FA basales.

Variable radiológica	Protub. contral.	Protub. ipsilateral	BPCI contral.	BPCI ipsilateral	TCE total contral.	TCE total ipsilateral
FA basal	0,520 [0,467-0,592]	0,520 [0,475-0,605]	0,640 [0,610-0,682]	0,520 [0,475-0,605]	0,510 [0,485-0,537]	0,473 [0,501-0,524]

Resultados expresados en mediana [cuartiles]

Tabla 12. Ratios medidas en los 3 niveles diferentes mediante FA.

Variable radiológica	Ratio protub	Ratio BPCI	Ratio TCE total
FA basal	1,036 [0,859-1,135]	0,941 [0,825-1,038]	0,992 [0,942-1,017]

Resultados expresados en mediana [cuartiles]

En las tablas 13 y 14 se recogen las principales variables radiológicas, en cuanto a localización, volumen, afectación del TCE por el hematoma o el edema y la EC evaluada mediante las secuencias T1 pre y post administración de gadolinio.

Tabla 13. Descripción de las principales variables radiológicas.

Variable radiológica	n=54
Topografía profunda, %	83,3 %
Vol edema ADC basal, cc	19,74 [5,22-32,26]
Vol edema FLAIR basal, cc	19,58 [5,13-34,81]
Vol hematoma ADC basal, cc	11,72 [1,97-19,97]
Vol hematoma FLAIR basal, cc	11,15 [8,30-20,36]

Variable radiológica	n=54
Inclusión TCE edema basal, %	77,4 %
Inclusión TCE hematoma basal, %	54,7 %
Desplazamiento TCE edema, %	66,7 %
EC T1-Gd, %	66,0 %

Resultados expresados en mediana [cuartiles]

La mayor parte de pacientes presentaban una inclusión del TCE por el edema (77,4%) y un 54,7% por el hematoma.

Tabla 14. Descripción de los diferentes patrones de EC evaluados mediante la RM basal en el total de la muestra.

Patrón EC T1-Gd	Frecuencia
A	0 %
B	24 %
C	40 %
D	36 %

Por otro lado, cabe destacar que el 64% del total de la muestra presentaba EC en el momento de la realización de la RM basal, y de ellos, un 62,5% tenían una EC tipo C.

En la tabla 15 se muestra la evolución clínica intra y extrahospitalaria de los pacientes.

Tabla 15. Descriptivo de la evolución clínica.

Evolución clínica	n=54
DNP, %	16,7 %
DNT, %	5,7 %

Evolución clínica	n=54
mNIHSS 72 horas	3 [0-7.75]
NIHSS 3 meses	3 [1-6]
mNIHSS 3 meses	0 [0-0.5]
mNIHSS= 0-3, 3 meses, %	75,5 %
mNIHSS= 4-8, 3 meses, %	24,5 %
mRS, 3 meses	3 [1-4]
mRS= 0-2, 3 meses, %	46,3 %
mRS= 3-5, 3 meses, %	44,5 %
Éxito, 3 meses, %	9,3 %

Resultados expresados en media +/- DE o mediana [cuartiles]

A los 3 meses de seguimiento, un 9,3% de los sujetos habían fallecido; de los supervivientes, un 75,5% presentó un buen pronóstico motor a los 3 meses y un 24,5% permanecía con un déficit motor severo.

En la figura 18 se desglosa la evolución según el mRS a los 3 meses.

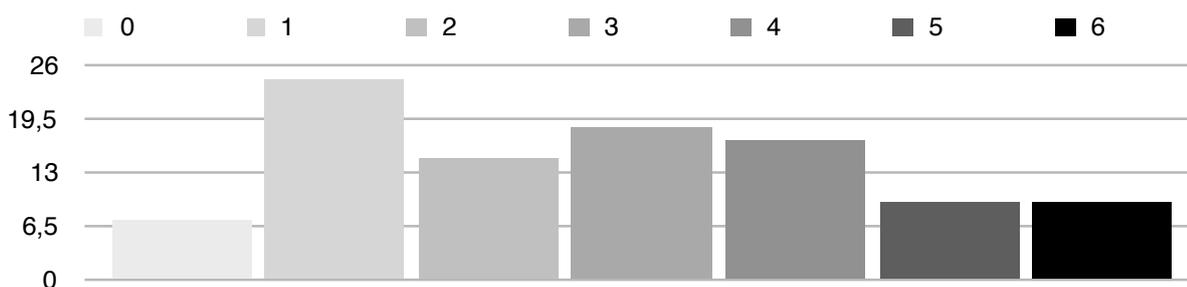


Figura 18. Evolución funcional a los 3 meses. Diagrama de barras que muestra el porcentaje de distribución del mRS a los 3 meses del total de la muestra estudiada.

15.1.1 ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA EVOLUCIÓN MOTORA.

A continuación, procedemos a estudiar las variables que puedan influir en el pronóstico motor de la muestra. Se establecen dos grupos diferentes en función de una buena (mNIHSS= 0-3) o mala (mNIHSS= 4-8) evolución motora a los 3 meses.

En el análisis univariado destacan las diferencias entre ambos grupos, siendo más frecuente en el grupo de mNIHSS= 4-8 una mayor edad, mayor frecuencia de sexo masculino, enolismo, dislipemia, toma de antiagregantes plaquetarios, mayor leucocitosis, menor LDL y una mayor frecuencia de DNT. Las únicas variables que llegaron a tener diferencias estadísticamente significativas fueron la NIHSS basal, la NIHSS a las 72 horas y el DNP.

En la tabla 16 se recogen las diferentes variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio.

Tabla 16. Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses I.

Variable	mNIHSS= 0-3 (n:37)	mNIHSS= 4-8 (n:12)	p valor
Edad, años	67 [55,50-75,50]	72 [59.25-77.50]	0,485
Sexo (masculino), %	67,6 %	83,3 %	0,253
Tabaquismo, %	18,9 %	16,7 %	0,617
Enolismo, %	18,9 %	41,7 %	0,116
HTA, %	81,1 %	66,7 %	0,254
DM, %	18,9 %	16,7 %	0,617
DSL, %	35,1 %	58,3 %	0,140
Toma de AP, %	21,6 %	41,7 %	0,161
Toma de AD, %	8,1 %	8,3 %	0,688
Leucocitos, U/L	7.660 [5.600-10.860]	8.100 [6.027,50-10.900]	0,137
Plaquetas, U/L	209.486 ± 59.350	209.333 ± 79.936	0,994

Variable	mNIHSS= 0-3 (n:37)	mNIHSS= 4-8 (n:12)	p valor
LDL, mg/dL	129,14 ± 44,31	115,25 ± 39,65	0,339
Fibrinógeno, mg/dL	397,43 ± 105,45	442,42 ± 114,80	0,215
Glicemia, mg/dL	117 [103-148]	124,50 [105-163,8]	0,094
TAS, mmHg	170,24 ± 30,71	186,83 ± 30,41	0,110
TAD, mmHg	92,68 ± 18,28	93,83 ± 15,30	0,844
Temperatura, °C	36,0 [36,0-36,5]	36,0 [36,0-36,5]	0,724
NIHSS basal	4 [10-15]	14,50 [9-17,75]	0,006
NIHSS 72 horas	13 [8,25-16,75]	1 [2-15]	0,000
Etiología hipertensiva, %	86,5 %	83,3 %	0,603
DNP, %	2,7 %	41,7 %	0,002
DNT, %	2,7 %	8,3 %	0,434

Variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio. Resultados expresados en media +/- DE o mediana [cuartiles]

En cuanto a las variables de DTI, observamos únicamente diferencias en los valores de FA del TCE total afectado, siendo inferiores en el grupo de mala evolución motora (0,486 vs 0,502), sin llegar a alcanzar la significación estadística. Este grupo de mala evolución motora presentó mayores volúmenes de hemorragia y edema evaluados mediante secuencias ADC y FLAIR, sin llegar tampoco en este caso a la significación estadística.

Desde el punto de vista cualitativo, se observa una mayor frecuencia de desplazamiento del TCE por el edema y de inclusión del TCE por el hematoma en el grupo mNIHSS= 4-8, llegando en ambas variables a la significación estadística.

Tabla 17. Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses II.

Variable	mNIHSS= 0-3 (n:37)	mNIHSS= 4-8 (n:12)	p valor
Topografía profunda, %	89,2 %	83,3 %	0,460
DTI FA protub ipsi basal	0,520 [0,480-0,610]	0,525 [0,462-0,642]	0,852
DTI FA protub contra basal	0,520 [0,460-0,590]	0,530 [0,490-0,637]	0,553
DTI FA BPCI ipsi basal	0,590 [0,520-0,690]	0,595 [0,552-0,650]	0,944
DTI FA BPCI contra basal	0,640 [0,610-0,680]	0,615 [0,567-0,647]	0,192
DTI FA TCE total ipsi basal*	0,502 [0,475-0,524]	0,486 [0,441-0,526]	0,279
DTI FA TCE total contra basal	0,502 [0,483-0,526]	0,536 [0,511-0,554]	0,015
Ratio FA protub	1,039 [0,852-1,134]	0,950 [0,864-1,132]	0,650
Ratio FA BPCI	0,926 [0,805-1,047]	1,000 [0,854-1,083]	0,274
Ratio TCE total	0,994 [0,974-1,019]	0,939 [0,829-0,999]	0,016
Vol edema ADC basal, cc	15,02 [5,08-30,37]	34,070 [14,18-35,66]	0,189
Vol edema FLAIR basal, cc	19,22 [3,79-33,90]	35,980 [8,21-64,29]	0,233
Vol hematoma ADC basal, cc	5,29 [1,41-17,06]	23,700 [11,58-30,59]	0,082
Vol hematoma FLAIR basal, cc	4,19 [0,89-18,44]	9,850 [8,30-34,14]	0,295
Inclusión TCE edema basal, %	86,1 %	75,0 %	0,314
Inclusión TCE hematoma basal, %	41,7 %	91,7 %	0,003
Desplazamiento TCE edema, %	57,1 %	90,9 %	0,040
EC T1-Gd, %	57,6 %	75 %	0,239

Variables radiológicas. Resultados expresados en mediana [cuartiles]

En las figuras 19 y 20 se compara la rFA del TCE total con el pronóstico motor y funcional a los 3 meses. Los pacientes con peor pronóstico motor (mNIHSS= 4-8) y peor evolución funcional (mRS= 3-5) tenían medianas de rFA significativamente inferiores comparados con aquellos pacientes con buena evolución motora (mNIHSS= 0-3) y funcional (mRS= 0-2).

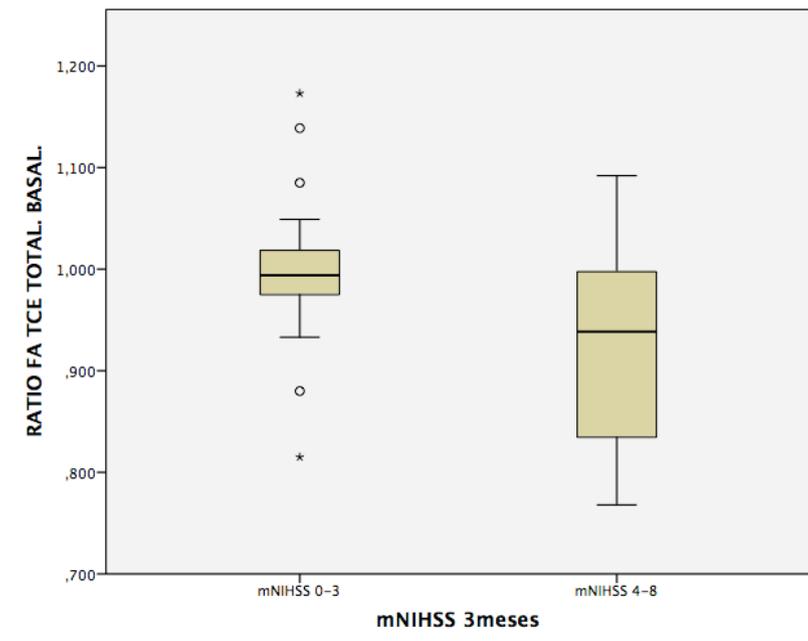


Figura 19. rFA del TCE total basal y evolución motora.

Diagrama de cajas con las medianas y cuartiles de la rFA del TCE total, según el buen pronóstico (mNIHSS= 0-3) o mal pronóstico motor (mNIHSS= 4-8).

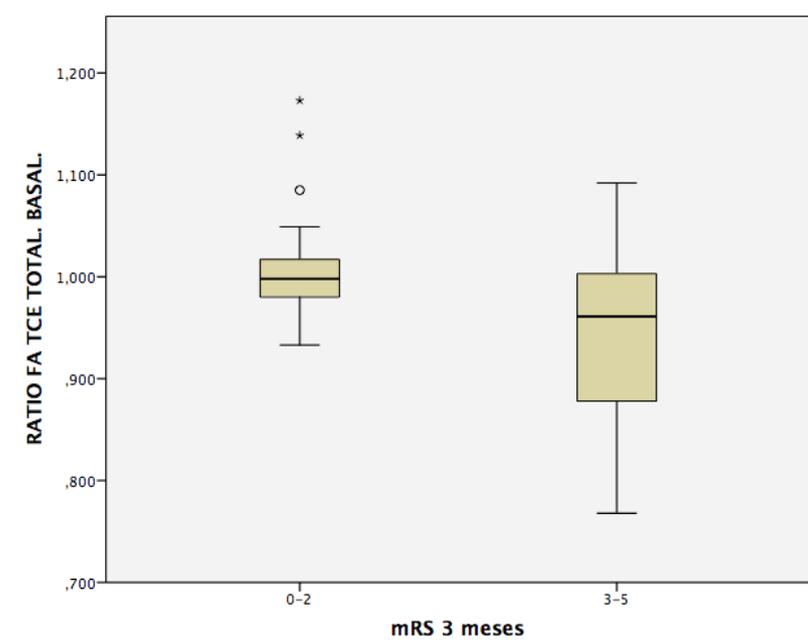


Figura 20. rFA del TCE total basal y evolución funcional.

Diagrama de cajas con las medianas y cuartiles de la rFA TCE total, según el buen pronóstico (mRS= 0-2) o mal pronóstico funcional (mRS= 3-5) a los 3 meses.

Se realizó una curva ROC comparando las diferentes variables continuas radiológicas, con el objetivo de establecer cuál de ellas predecía mejor la mNIHSS a los 3 meses. La variable rFA del TCE fue la que tuvo, de forma estadísticamente significativa, un mayor área bajo la curva (AUC).

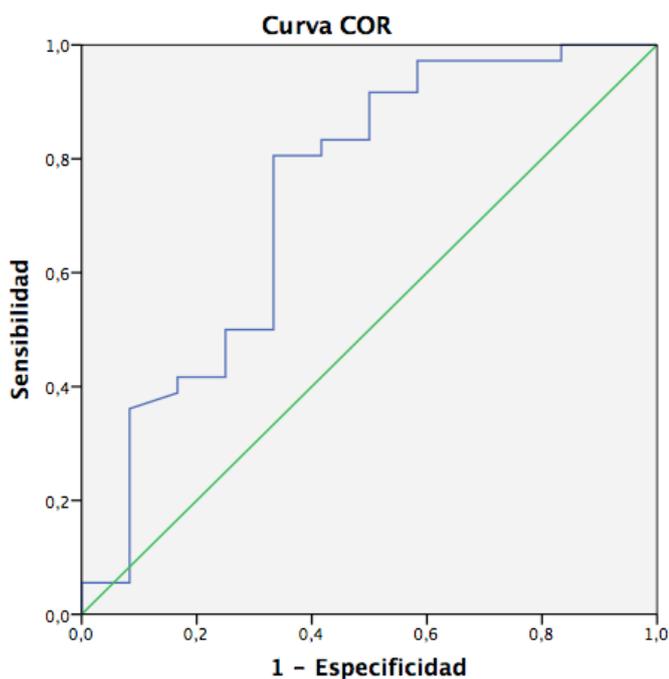


Figura 21. Curva ROC: rFA TCE total basal y mNIHSS.

Se representa la sensibilidad en el eje Y, y la especificidad en el eje X, para la comparación entre la rFA del TCE total y la mNIHSS a los 3 meses expresada como variable categórica (mNIHSS= 0-3 vs 4-8).

El AUC para esta curva ROC fue de 0,735 (IC 95%: 0,551-0,919). El punto de corte de rFA 0,962 fue el que ofrecía una mayor sensibilidad y especificidad (80,6% y 66,6%, respectivamente). A partir de este valor, se determinó el VPP y VPN para predecir la mala función motora (mNIHSS= 4-8) a los 3 meses.

Tabla 18. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA del TCE total con el estado motor a los 3 meses.

rFA TCE (punto de corte 0,962)	mNIHSS= 4-8
Sensibilidad	80,6 %
Especificidad	66,6 %
Valor predictivo positivo	66,7 %
Valor predictivo negativo	87,8 %

Una rFA TCE < 0,962 en la RM basal predice una mala recuperación motora a 3 meses con una sensibilidad del 80,6% y una especificidad del 66,6%.

Cabe destacar también los resultados del estudio cualitativo mediante tractografía del TCE, en función de si éste se encuentra incluido o no por el hematoma.

En la tabla 19 se muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de esta variable, así como de la combinación de tener una rFA del TCE total basal <0,962 y presentar el TCE incluido por el hematoma (DTI combinada).

En resumen, se observa una mayor sensibilidad y un mayor VPN de la tractografía cualitativa cuando se compara con el punto de corte de rFA<0,962, y una mayor especificidad (88,88%) cuando se combinan ambas variables, comparado con la determinación cuantitativa aislada.

Tabla 19. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la tractografía y DTI combinada con el estado motor a los 3 meses.

	Inclusión del TCE por el hematoma	DTI combinada
Sensibilidad	91,66 %	66,66 %
Especificidad	58,33 %	88,88 %
Valor predictivo positivo	42,31 %	66,66 %
Valor predictivo negativo	95,45 %	88,88 %

En el modelo de regresión logística se incluyeron aquellas variables con un valor de $p < 0,05$ en el análisis bivariado y que se consideran clínicamente relevantes para predecir el estado motor a los 3 meses. En el presente modelo incluimos la NIHSS basal, la NIHSS a las 72 horas, la rFA TCE $<0,962$ basal y el DNP.

Al realizar el análisis se observa como el punto de corte de rFA inferior a 0,962 del TCE total, se mantiene como la única variable independiente predictora de mal pronóstico motor a los 3 meses.

Tabla 20. Regresión logística del estado motor a los 3 meses.

	OR	IC 95%	P valor
NIHSS basal	1	0,729-1,357	0,975
NIHSS 72 horas	1,3	0,987-1,786	0,061
rFA TCE total$<0,962$	27,4	1,717-438,28	0,019
DNP	10,3	0,4-301,5	0,176

Variable dependiente mNIHSS a 3 meses. Las variables independientes incluidas en el modelo son NIHSS basal, NIHSS a las 72 horas, rFA de TCE total <0.962 y DNP.

15.1.2 ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA EVOLUCIÓN FUNCIONAL.

A continuación, pasamos a estudiar qué variables tienen un efecto predictor sobre la situación funcional a los 3 meses.

En la tabla 21 se recoge el análisis bivariado de las variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio según el mRS a los 3 meses.

Destaca una mayor frecuencia de enolismo en el grupo mRS= 3-5, al igual que una mayor TAS al ingreso y unas mayores puntuaciones de NIHSS global y motora tanto basal como a las 72 horas, siendo todas estas, diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 21. Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses I.

Variable	mRS= 0-2 (25)	mRS= 3-5 (24)	p valor
Edad, años	66 [50-74]	72 [59,25-77,50]	0,480
Sexo (masculino), %	64,0 %	79,2 %	0,196
Tabaquismo, %	16,0 %	20,8 %	0,473
Enolismo, %	12,0 %	37,5 %	0,040
HTA, %	80,0 %	75,0 %	0,489
DM, %	20,0 %	16,7 %	0,527
DSL, %	36,0 %	45,8 %	0,341
Toma de AP, %	20,0 %	33,3 %	0,232
Toma de AD, %	4,0 %	12,5 %	0,289
Leucocitos, U/L	8.100 [5.730-10.460]	8.100 [6.027-10.900]	0,874
Plaquetas, U/L	210.280 ± 60.688	208.583 ± 68.737	0,927
LDL, mg/d	127,76 ± 43,20	123,63 ± 44,10	0,742
Fibrinógeno, mg/d	387,52 ± 97,83	430,25 ± 116,39	0,170
Glicemia, mg/dL	130 [103-148]	124,50 [105-163,75]	0,884
TAS, mmHg	161,28 ± 29,91	187,88 ± 26,77	0,002
TAD, mmHg	90,48 ± 18,66	95,54 ± 16,08	0,315

Variable	mRS= 0-2 (25)	mRS= 3-5 (24)	p valor
Temperatura, °C	36,2 [35,9-36,7]	36,0 [36,0-36,5]	0,448
NIHSS basal	3 [5-14,5]	9 [14,50-17,75]	0,005
mNIHSS basal	1 [2-6]	14,50 [9-17,75]	0,008
NIHSS 72 horas	1 [2-5]	8,25 [13,00-16,75]	<0,001
mNIHSS 72 horas	0 [0-1]	5 [7,5-8]	<0,001
Etiología hipertensiva, %	88,0 %	83,3 %	0,072
DNP, %	4,0 %	20,8 %	0,086
DNT, %	4,0 %	4,2 %	0,745

Variables epidemiológicas, clínicas y analíticas. Resultados expresados en media +/- DE o mediana [cuartiles].

Desde el punto de vista radiológico, las únicas diferencias estadísticamente significativas observadas, son la rFA del TCE total, la inclusión del TCE en el interior del hematoma y el volumen de edema y de hemorragia valorados en secuencias de ADC.

Tabla 22. Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses II.

Variable	mRS= 0-2 (25)	mRS= 3-5 (24)	p valor
Topografía profunda, %	96,0 %	79,2 %	0,086
DTI FA protub ipsi basal	0,510 [0,470-0,615]	0,525 [0,485-0,612]	0,833
DTI FA protub contra basal	0,520 [0,460-0,590]	0,520 [0,482-0,637]	0,772
DTI FA BPCI ipsi basal	0,610 [0,520-0,700]	0,590 [0,552-0,650]	0,928
DTI FA BPCI contra basal	0,670 [0,605-0,685]	0,625 [0,595-0,657]	0,090
DTI FA TCE total ipsi basal	0,502 [0,479-0,520]	0,490 [0,466-0,534]	0,543
DTI FA TCE total contra basal	0,494 [0,469-0,523]	0,531 [0,506-0,559]	0,003
rFA protuberancia	1,039 [0,909-1,135]	0,960 [0,849-1,132]	0,711
rFA BPCI	0,884 [0,741-1,025]	1,000 [0,850-1,082]	0,109
rFA TCE total	0,998 [0,979-1,017]	0,961 [0,876-1,005]	0,017
Vol edema ADC basal, cc	9,67 [4,37-28,51]	29,67 [14,39-35,26]	0,050
Vol edema FLAIR basal, cc	14,72 [2,07-23,10]	34,78 [8,21-39,78]	0,072

Variable	mRS= 0-2 (25)	mRS= 3-5 (24)	p valor
Vol hematoma ADC basal, cc	3,72 [0,63-15,65]	15,92 [5,51-22,90]	0,050
Vol hematoma FLAIR basal, cc	2,26 [0,61-18,71]	9,85 [4,80-19,78]	0,232
Inclusión TCE edema basal, %	92,0 %	73,9 %	0,098
Inclusión TCE hematoma basal, %	40,0 %	69,6 %	0,038
Desplazamiento TCE edema, %	54,2 %	77,3 %	0,091
EC T1-Gd, %	54,2 %	71,4 %	0,189

Variables radiológicas. Resultados expresados en mediana [cuartiles].

A partir de estos resultados, se realizó una nueva curva ROC para evaluar qué punto de corte de la rFA del TCE total, presentaba una mayor sensibilidad especificidad para predecir un mal pronóstico funcional definido por mRS >2 a los 3 meses. El AUC es de 0,702 (IC 95%: 0,548-0,856). El mejor punto de corte fue de 0,9685, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 56,5%.

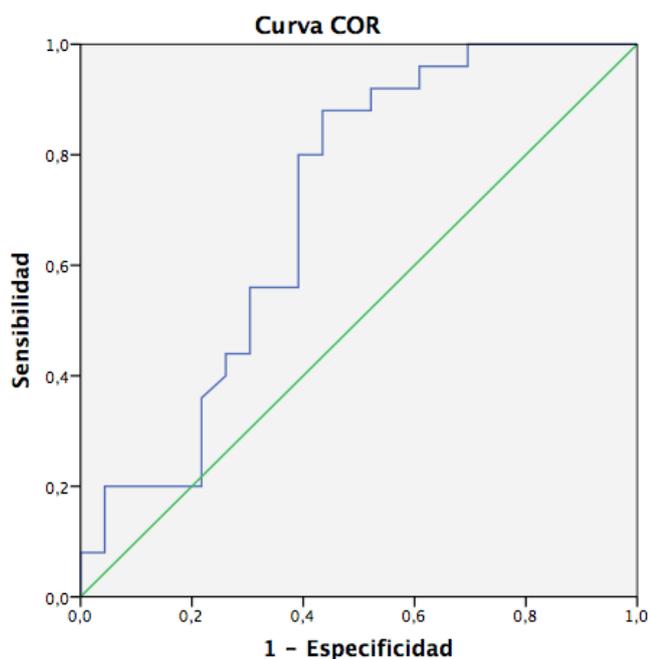


Figura 22. Curva ROC: rFA total basal y mRS.

Se representa la sensibilidad en el eje Y, y la especificidad en el eje X, para la comparación entre la rFA del TCE total y el mRS a los 3 meses expresado como variable categórica (mRS= 0-2 vs 3-5).

Tabla 23. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA del TCE total con el estado funcional a los 3 meses.

rFA TCE total (0.9685)	mRS= 3-5
Sensibilidad	88 %
Especificidad	56,5 %
Valor predictivo positivo	81,3 %
Valor predictivo negativo	68,8 %

Una rFA TCE < 0,9685 en la RM basal predice una mala recuperación funcional a 3 meses con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 56,6%.

En la tabla 24 se recogen la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la tractografía cualitativa (inclusión o no del TCE por el hematoma) y de la combinada (rFA<0,9685 e inclusión del TCE por el hematoma).

Observamos como la tractografía cualitativa no arroja mejores resultados comparado con el punto de corte de la rFA y en cambio, la DTI combinada ofrece una mayor especificidad (92% vs 56,5%) a expensas de una menor sensibilidad (43,48% vs 88%).

Tabla 24. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la tractografía y DTI combinada con el estado funcional a los 3 meses.

	Inclusión del TCE por el hematoma	DTI combinada
Sensibilidad	69,56 %	43,48 %
Especificidad	60 %	92 %
Valor predictivo positivo	61,54 %	83,33 %
Valor predictivo negativo	68,18 %	63,88 %

Para evaluar qué variables basales con significación estadística inferior a 0,05 en el análisis bivariado, se mantenían significativas de forma independiente como variables predictoras del estado funcional a los 3 meses, se llevó a cabo una regresión logística en el que se incluyeron las siguientes variables independientes: enolismo, TAS al ingreso, la escala de NIHSS basal y la rFA del TCE con el punto de corte previamente establecido de 0,9685.

En este caso, tanto la TAS al momento del ingreso, como el valor de rFA del TCE total inferior a 0,9685, se mostraron como variables independientes de mal pronóstico funcional a los 3 meses.

Tabla 25. Regresión logística del estado funcional a los 3 meses.

	OR	IC 95%	P valor
Enolismo	3,4	0,420-28,202	0,249
TAS	1	0,936-0,994	0,020
NIHSS basal	1	0,813-1,047	0,214
rFA TCE total<0,9685	5,9	1,014-34,850	0,048

Variable dependiente, mal pronóstico funcional a 3 meses (mRS >2). Se incluyen las siguientes variables independientes: enolismo, TAS al ingreso, NIHSS basal y rFA del TCE total<0,9685.

15.2 RESULTADOS COMPARATIVOS DTI BASAL Y 30 DÍAS CON LA EVOLUCIÓN MOTORA Y FUNCIONAL.

A continuación, pasamos a estudiar y comparar la DTI realizada en las primeras 12 horas desde la HIC, con la repetida a los 30 días. Se incluyeron un total de 16 pacientes a los que se les pudo realizar el estudio clínico, analítico y radiológico de forma completa.

Tras realizar un test Kolgomorov-Smirnov para estudiar la distribución normal de las variables cuantitativas, la glicemia, la NIHHS y mNIHSS basal, a las 72 horas a los 3 meses, y el mRS a los 3 meses, no seguían una distribución normal, motivo por el que se expresan en medianas y con sus respectivos percentiles [25-75].

La edad media de esta muestra es de 67,56 años, el 68,8% son varones. La HTA y la DSL destacan como los factores de riesgo más frecuentes, con un 87,5% y 62,5% respectivamente. La frecuencia de toma de fármacos antiplaquetarios y antidepresivos fue en ambos casos la misma, un 18,8%. La NIHSS basal fue de 13 y la mNIHSS basal de 4. Cabe destacar que el 100% de los pacientes tuvieron una etiología hipertensiva de la HIC.

Tabla 26. Descripción de las variables epidemiológicas, factores de riesgo y marcadores clínicos basales (n=16).

Variable	n=16
Edad, años	67,56 ± 11,47
mRS=0, %	93,8 %
mRS=0-2, %	100 %
Sexo (masculino), %	68,8 %
HTA, %	87,5 %
DM, %	31,3 %
DSL, %	62,5 %

Variable	n=16
Enolismo, %	18,8 %
Tabaquismo, %	6,3 %
Uso de AP, %	18,8 %
Uso de AD %	18,8 %
Etiología hipertensiva, %	100 %
Topografía profunda, %	87,5 %
Tiempo inicio-RM, minutos	474,50 ± 272,74
NIHSS basal	13 [3,25-16]
mNIHSS basal	4 [1,25-8]

Resultados expresados en media +/- DE o mediana [cuartiles]

En la tabla 27 se describe las principales variables de laboratorio del total de la muestra.

Tabla 27. Descripción de las principales variables de laboratorio (n=16).

Variable	n=16
Leucocitos	7.971 ± 2.550
Plaquetas	211.125 ± 54.890
Fibrinógeno	391,88 ± 103,30
Glicemia mg/dL	132,50 [105,75-152,75]
TAS mmHg	174,31 ± 27,76
TAD mmHg	88,06 ± 15,32
LDL mg/dL	142,56 ± 37,28
Tª, Cº	36,1 ± 0,48

Resultados expresados en media +/- DE o mediana [cuartiles]

No se observó ningún DNP ni DNT y en cuanto al seguimiento a los 3 meses el 62,5% presentó un estado de independencia funcional y no se produjo ningún éxito. La mediana de mRS fue de 2.

Tabla 28. Descripción de la evolución clínica (n=16).

Variable	n=16
NIHSS 72 horas	5 [2-11]
mNIHSS 72 horas	2 [0-5,75]
NIHSS 3 meses	2 [1-4,75]
mNIHSS 3 meses	0 [0-3]
DNP, %	0 %
DNT, %	0 %
mRS 3 meses	2 [1-3,75]
mRS= 0-2, %	62,5 %
mRS= 3-5, %	37,5 %
Éxitus 3 meses, %	0 %

Resultados expresados en mediana [cuartiles]

En la tabla 29 se exponen los resultados de las diferentes variables radiológicas tanto basales como a los 30 días.

Tabla 29. Descripción de las variables radiológicas: basal y de 30 días (n=16).

Variable de imagen	BASAL	30 DÍAS
Inclusión TCE edema basal, %	77,4 %	37,5 %
Inclusión TCE hematoma basal, %	54,7 %	43,8 %
Desplazamiento TCE edema, %	66,7 %	25,0 %
EC T1-Gd, %	62,5 %	-
DTI FA protub ipsi basal	0,555 [0,495-0,635]	0,535 [0,427-0,620]

DTI FA protub contra basal	0,515 [0,482-0,565]	0,550 [0,432-0,607]
DTI FA BPCI ipsi basal	0,650 [0,527-0,707]	0,445 [0,390-0,567]
DTI FA BPCI contra basal	0,630 [0,610-0,692]	0,670 [0,632-0,717]
DTI FA TCE total ipsi basal	0,504 [0,467-0,521]	0,482 [0,444-0,521]
DTI FA TCE total contra basal	0,502 [0,485-0,534]	0,509 [0,496-0,547]
rFA protuberancia	1,111 [0,964-1,160]	1,020 [0,874-1,156]
rFA BPCI	0,997 [0,845-1,157]	1,000 [0,859-1,055]
rFA TCE total	0,988 [0,944-1,021]	0,975 [0,913-1,012]

Resultados expresados en mediana [cuartiles]

Destaca un descenso de todas las FA del hemisferio lesionado, evaluadas tanto en el BPCI, en la protuberancia, como a lo largo de todo el TCE; en cambio, solo de las rFA del TCE total evaluadas a nivel de la protuberancia y del TCE total. Dichos resultados se muestran de una forma más gráfica en las figuras 23 y 24.

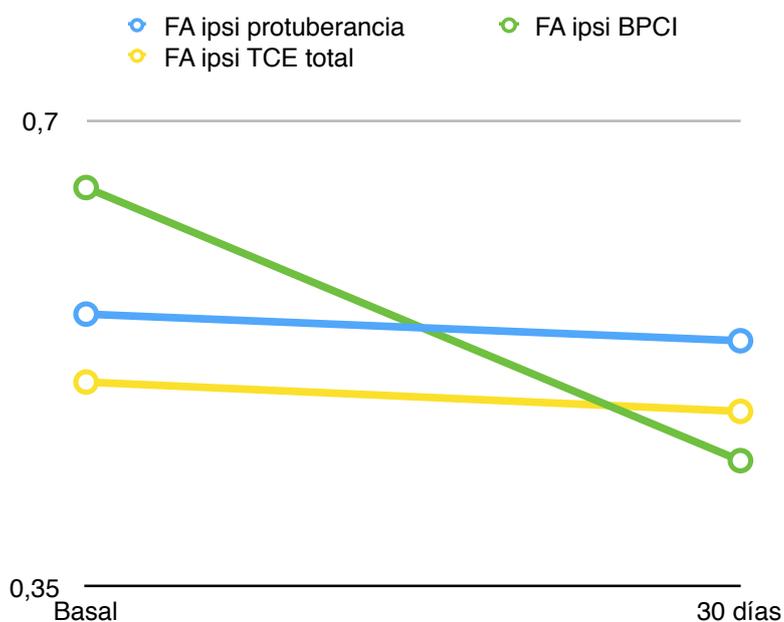


Figura 23. Evolución de la FA del TCE.

Valores de FA evaluados en el TCE lesionado, en los tres niveles estudiados, basal y a los 30 días.

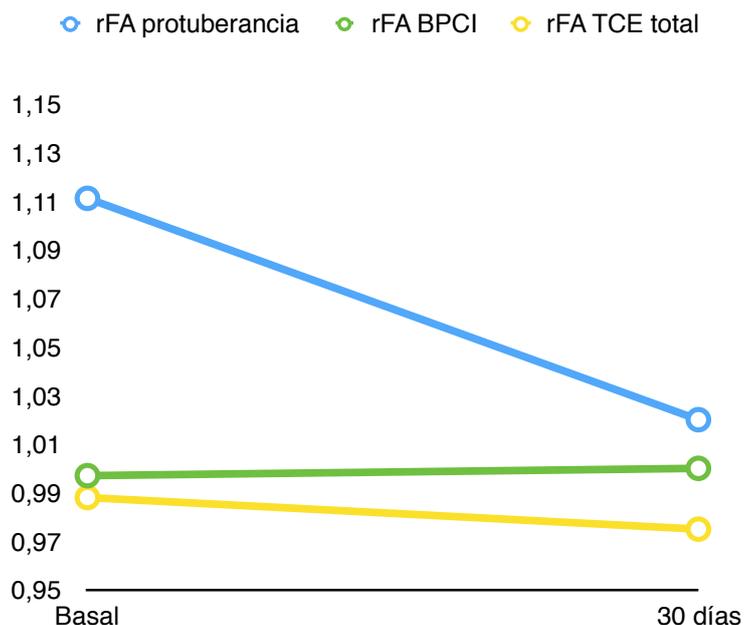


Figura 24. Evolución de la rFA del TCE.

Valores de rFA evaluados en el TCE lesionado, en los tres niveles estudiados, basal y a los 30 días.

15.2.1 ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA EVOLUCIÓN MOTORA.

A continuación, se divide la muestra en dos grupos, en función de la buena (mNIHSS= 0-3) o mala (mNIHSS= 4-8) evolución motora a los 3 meses y se expone el análisis bivariado comparando ambos grupos.

En cuanto a las variables epidemiológicas y factores de riesgo, la única diferencia estadísticamente significativa la encontramos en el enolismo, cuya frecuencia es mucho mayor en el grupo de mNIHSS= 4-8 que en el mNIHSS= 0-3, 66,7% y 7,7%, respectivamente. El resto de variables quedan recogidas en la tabla 30.

Tabla 30. Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses I (n=16). Variables epidemiológica y principales factores de riesgo vascular.

Variable	mNIHSS= 0-3 (n:13)	mNIHSS= 4-8 (n:3)	p valor
Edad, años	67 ± 12,10	70 ± 9,85	0,698
Sexo (masculino), %	61,5 %	100 %	0,295
Tabaquismo, %	7,7 %	0 %	0,813
Enolismo, %	7,7 %	66,7 %	0,018
HTA, %	84,6 %	100 %	0,650
DM, %	23,1 %	66,7 %	0,214
DSL, %	61,5 %	66,7 %	0,696
Toma de AP, %	23,1 %	0 %	0,511
Toma de AD, %	23,1 %	0 %	0,511

Resultados expresados en media +/- DE

La mNIHSS basal y la mNIHSS evaluada a las 72 horas son las dos variables en las que se detectan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, teniendo unas medianas mayores en el grupo de mala evolución motora, 8 vs 1 y 4 vs 1, respectivamente.

Tabla 31. Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses II (n=16).

Variable	mNIHSS= 0-3 (n:13)	mNIHSS= 4-8 (n:3)*	p valor
Leucocitos, U/L	7.919 ± 2.724	8.200 ± 2.039	0,870
Plaquetas, U/L	215.923 ± 54.487	190.333 ± 63.129	0,486
LDL, mg/dL	147,23 ± 37,12	122,33 ± 37,4	0,313
Fibrinógeno, mg/dL	383,0 ± 104,6	430,33 ± 107,7	0,493
Glicemia, mg/dL	132 [105-105,5]	133 [117-361]	0,521
TAS, mmHg	171,77 ± 26,06	185,33 ± 38,5	0,465
TAD, mmHg	88,00 ± 16,07	88,33 ± 14,6	0,974
Temperatura, °C	36,1 ± 0,36	35,8 ± 1,06	0,333
NIHSS basal*	13 [3-16]	16 [9-19]	0,239
mNIHSS basal*	4 [0,5-7]	8[8-8]	0,025

Variable	mNIHSS= 0-3 (n:13)	mNIHSS= 4-8 (n:3)*	p valor
mNIHSS basal*	4 [0,5-7]	8[8-8]	0,025
NIHSS 72 horas*	4 [1,5-9]	11 [9-17]	0,057
mNIHSS 72 horas*	1 [0-3]	8[6-8]	0,014
Etiología hipertensiva, %	100 %	100 %	-
DNP, %	0 %	0 %	-
DNT, %	0 %	0 %	-

Variables de laboratorio y clínicas. Resultados expresados en media +/- DE o mediana [cuartiles]

* Para este grupo las variables expresadas en medianas, se acompañan de su mínimo y su máximo.

En la tabla 32 se detallan las diferentes variables radiológicas, en las que se observa fundamentalmente, un descenso en los valores tanto de FA del TCE lesionado y de rFA en los tres niveles estudiados a los 30 días, con respecto a sus valores basales.

Tabla 32. Análisis bivariado del estado motor a los 3 meses III (n=16).

Variable	mNIHSS= 0-3 (n:13)	mNIHSS= 4-8 (n:3)*	p valor
Topografía profunda, %	92,30 %	66,67 %	0,350
DTI FA protub ipsi basal	0,600 [0,510-0,645]	0,510 [0,450-0,530]	0,111
DTI FA protub ipsi 30 días	0,540 [0,525-0,625]	0,370 [0,200-0,400]	0,014
DTI FA BPCI ipsi basal	0,630 [0,520-0,705]	0,670 [0,580-0,750]	0,521
DTI FA BPCI ipsi 30 días	0,640 [0,605-0,740]	0,410 [0,360-0,660]	0,111
DTI FA TCE total ipsi basal	0,506 [0,486-0,529]	0,432 [0,426-0,466]	0,007
DTI FA TCE total ipsi 30 días	0,486 [0,472-0,532]	0,402 [0,363-0,442]	0,007
rFA protuberancia basal	1,122 [0,998-1,170]	0,981 [0,919-1,085]	0,189
rFA protuberancia 30 días	1,081 [0,934-1,164]	0,667 [0,465-0,974]	0,039

Variable	mNIHSS= 0-3 (n:13)	mNIHSS= 4-8 (n:3)*	p valor
rFA BPCI, basal	0,945 [0,811-1,135]	1,098 [1,036-1,210]	0,146
rFA BPCI, 30 días	1,000 [0,910-1,058]	0,641 [0,434-0,929]	0,025
rFA TCE total basal	1,005 [0,976-1,035]	0,793 [0,768-0,961]	0,014
rFA TCE total 30 días	0,976 [0,934-1,002]	0,729 [0,643-1,067]	0,364
Inclusión TCE edema basal, basal, %	92,3 %	66,7 %	0,350
Inclusión TCE hematoma basal, basal, %	38,5 %	100 %	0,028
Desplazamiento TCE edema, basal, %	50,0 %	100 %	0,059
Inclusión TCE edema basal, 30 días, %	30,8 %	66,7 %	0,304
Inclusión TCE hematoma basal, 30 días, %	30,8 %	100 %	0,015
Desplazamiento TCE edema, 30 días, %	15,4 %	66,7 %	0,064
EC T1-Gd, %	53,8 %	100 %	0,214

Variables radiológicas basales y a los 30 días. Resultados expresados en mediana [cuartiles]

* Para este grupo las variables expresadas en medianas, se acompañan de su mínimo y su máximo.

En las figuras 25 y 26 se representa los valores de rFA en los tres niveles, separados en función de la buena o mala evolución motora a los 3 meses.

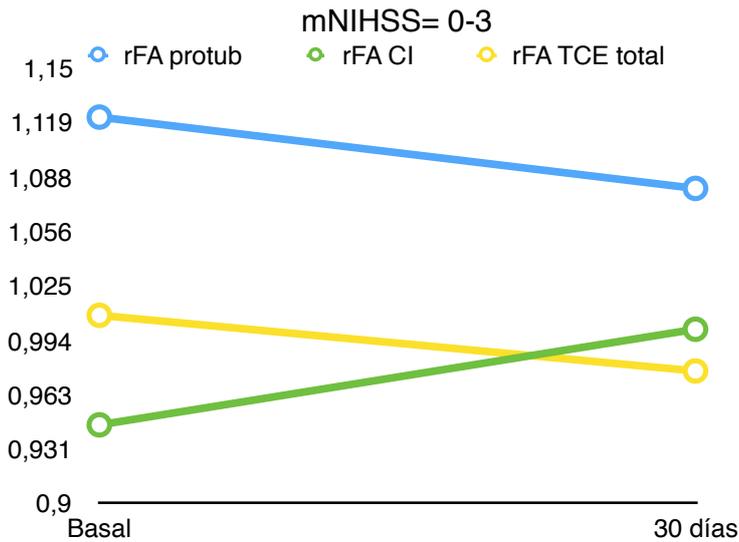


Figura 25. Evolución de la rFA en mNIHSS 0-3.

Valores de rFA evaluados en los 3 diferentes niveles, en el grupo de buena evolución motora (mNIHSS= 0-3).

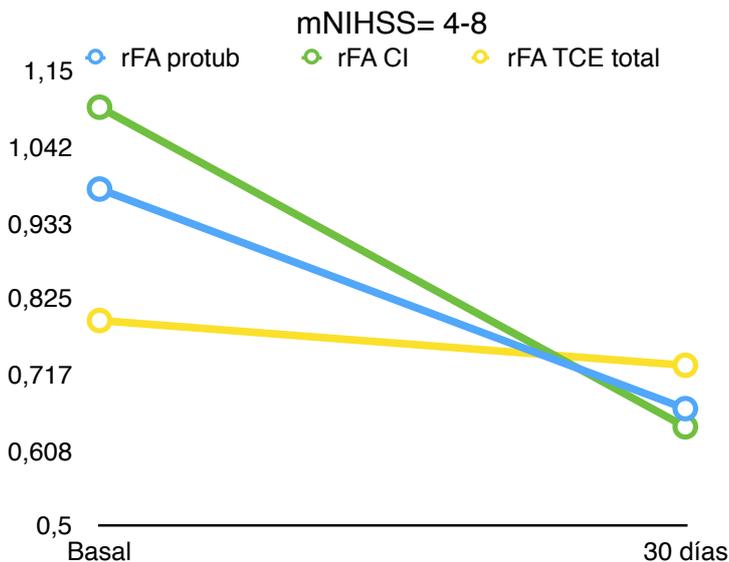
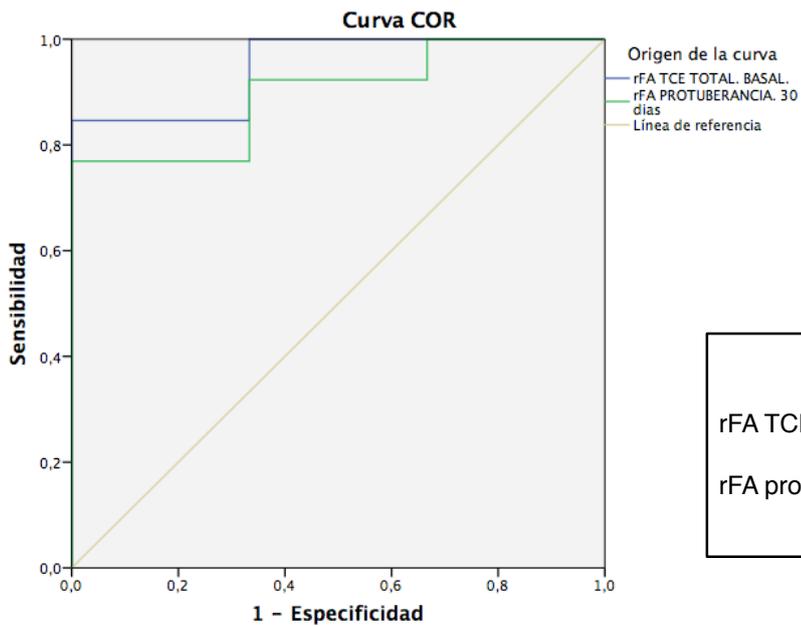


Figura 26. Evolución de la rFA en mNIHSS 4-8.

Valores de rFA evaluados en los 3 diferentes niveles, en el grupo de mala evolución motora (mNIHSS= 4-8).

Se realizó una curva ROC para establecer qué punto de corte de rFA tenía mayor sensibilidad y especificidad para predecir el mal estado motor a los 3 meses (mNIHSS= 5-8). La rFA TCE total basal y la rFA protuberancia a los 30 días, fueron las ratios que mayor área bajo la curva tuvieron (0,949 y 0,897, respectivamente).



	AUC	p
rFA TCE total basal	0,949	0,019
rFA prot. 30 días	0,897	0,037

Figura 27. Curva ROC: rFA TCE basal-30 días y mNIHSS. Se representa la sensibilidad en el eje Y, y la especificidad en el eje X, para la comparación entre la rFA del TCE total basal y la rFA de la protuberancia a los 30 días con el la mNIHSS a los 3 meses expresado como variable categórica (mNIHSS= 0-3 vs. 4-8).

El punto de corte 0,967 para la rFA TCE total basal, presentaba una sensibilidad del 84,6% y una especificidad del 100%. Para la rFA de la protuberancia a los 30 días, el punto de corte 0,979 presentaba una sensibilidad ligeramente inferior (76,9%) con una especificidad igualmente del 100% para predecir el mal estado motor a los 3 meses (mNIHSS= 5-8).

Tabla 33. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA del TCE total basal con el estado motor a los 3 meses (n=16).

rFA TCE total basal (0,967)	mNIHSS= 5-8
Sensibilidad	84,6 %
Especificidad	100 %
Valor predictivo positivo	50 %
Valor predictivo negativo	100 %

Tabla 34. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA de la protuberancia 30 días con el estado motor a los 3 meses (n=16).

rFA protuberancia 30 días (0,979)	mNIHSS= 5-8
Sensibilidad	76,9 %
Especificidad	100 %
Valor predictivo positivo	60 %
Valor predictivo negativo	100 %

Debido al bajo tamaño de la muestra, no es posible realizar un modelo válido de regresión logística para establecer si el punto de corte 0,967 de rFA del TCE total basal o bien de 0,979 de rFA a nivel de la protuberancia evaluado a los 30 días, son variables independientes predictoras de mal pronóstico motor a los 3 meses en nuestra muestra. Sin embargo, de la comparación de ambas curvas ROC y el valor del AUC, se podría suponer un mayor efecto de la rFA del TCE total basal.

15.2.2 ANÁLISIS EN FUNCIÓN DE LA EVOLUCIÓN FUNCIONAL.

A continuación, procedemos a desarrollar el mismo análisis teniendo como variable independiente el mRS a los 3 meses, dicotomizado según el buen (mRS= 0-2) o mal (mRS= 3-5) pronóstico funcional.

En este análisis se observa como la totalidad de pacientes con antecedentes de enolismo (3) pertenecían al grupo de mRS= 3-5, además de existir unas escalas de NIHSS y mNIHSS basales y a las 72 horas mayores en este grupo de mala evolución funcional.

En las tablas 35, 36 y 37 se desglosa la totalidad de los resultados obtenidos en el análisis bivariado. De las variables radiológicas destaca un mayor porcentaje de hemorragias profundas y valores de FA inferiores, evaluados en los 3 niveles del TCE, en el grupo de mRS= 3-5.

Tabla 35. Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses I (n=16).

Variable	mRS= 0-2 (n:10)	mRS= 3-5 (n:6)	p valor
Edad, años	65,70 ±12,45	70,67 ± 9,85	0,421
Sexo (masculino), %	60 %	83,3 %	0,346
Tabaquismo, %	10 %	0 %	0,625
Enolismo, %	0 %	50 %	0,036
HTA, %	90 %	83,3 %	0,625
DM, %	20 %	50 %	0,242
DSL, %	60 %	66,7 %	0,608
Toma de AP, %	20 %	16,7 %	0,696
Toma de AD, %	10 %	33,3 %	0,304

Se muestran las variables epidemiológicas y principales factores de riesgo según el mRS a los 3 meses. Resultados expresados en media +/- DE.

Tabla 36. Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses II (n=16).

Variable	mRS= 0-2 (n:10)	mRS= 3-5(n:6)	p valor
Leucocitos, U/L	7.772 ± 2.497	8.305 ± 2.841	0,700
Plaquetas, U/L	219.000 ± 55.303	198.000 ± 56.593	0,478
LDL, mg/dL	146,20 ± 36,60	136,50 ± 41,08	0,631
Fibrinógeno, mg/dL	363,8 ± 113,11	438,67± 69,14	0,168
Glicemia, mg/dL	135,5 [103,75-148,25]	120,0 [114-307,75]	0,562
TAS, mmHg	165,40 ± 26,26	189,17 ± 25,45	0,098
TAD, mmHg	86,30 ± 16,99	91,00 ± 12,96	0,571
Temperatura, °C	36,1 ± 0,43	36,0 ± 0,59	0,623
NIHSS basal	4,5 [2,75-16]	15,5 [12-17,5]	0,073
mNIHSS basal	2 [0-7,25]	7,50 [4-8]	0,056
NIHSS 72 horas	2,5 [1-5]	11,5 [8,5-14]	0,001
mNIHSS 72 horas	0,5 [0-1,50]	7 [4,5-8]	0,000
Etiología hipertensiva, %	100 %	100 %	-
DNP, %	0 %	0 %	-
DNT, %	0 %	0 %	-

Se muestran las variables de laboratorio y clínicas. Resultados expresados en media +/- DE o mediana [cuartiles].

Tabla 37. Análisis bivariado del estado funcional a los 3 meses III (n=16).

Variable	mRS= 0-2 (n:10)	mRS= 3-5 (n:6)	p valor
Topografía profunda, %	100 %	66,7 %	0,036
FA protub ipsi basal	0,600 [0,482-0,657]	0,540 [0,495-0,575]	0,368
FA protub ipsi 30 días	0,570 [0,527-0,622]	0,385 [0,290-0,570]	0,042
FA BPCI ipsi basal	0,695 [0,520-0,715]	0,600 [0,540-0,690]	0,492
FA BPCI ipsi 30 días	0,665 [0,592-0,742]	0,625 [0,397-0,680]	0,313
FA TCE total ipsi basal*	0,506 [0,492-0,527]	0,469 [0,430-0,511]	0,073
FA TCE total ipsi 30 días	0,494 [0,476-0,528]	0,434 [0,392-0,499]	0,073

Variable	mRS= 0-2 (n:10)	mRS= 3-5 (n:6)	p valor
FA TCE total contra 30 días	0,502 [0,497-0,526]	0,540 [0,442-0,562]	0,492
rFA protuberancia, basal	1,112 [0,891-1,170]	1,103 [0,965-1,213]	1,000
rFA protuberancia, 30 días	1,063 [0,959-1,184]	0,820 [0,544-1,103]	0,118
rFA BPCI, basal	1,004 [0,769-1,178]	0,961[0,864-1,126]	1,000
rFA BPCI, 30 días	1,006 [0,874-1,092]	0,964 [0,589-1,013]	0,220
rFA TCE total, basal	1,001 [0,977-1,058]	0,949 [0,787-1,020]	0,147
rFA TCE total, 30 días	0,978 [0,951-1,024]	0,926 [0,707-1,000]	0,181
Inclusión TCE edema basal, basal, %	100 %	66,7 %	0,036
Inclusión TCE hematoma basal, basal, %	40 %	66,7 %	0,304
Desplazamiento TCE edema, basal, %	44,4 %	83,3 %	0,168
Inclusión TCE edema basal, 30 días, %	30 %	50 %	0,392
Inclusión TCE hematoma basal, 30 días, %	30 %	66,7 %	0,182
Desplazamiento TCE edema, 30 días, %	10 %	50 %	0,118
EC T1-Gd, %	50 %	83,3 %	0,215

Se muestran las principales variables radiológicas. Resultados expresados en mediana [cuartiles].

En las figuras 28 y 29 se muestra de una forma más gráfica la comparación entre las rFA evaluadas en los niveles, en ambos subgrupos.

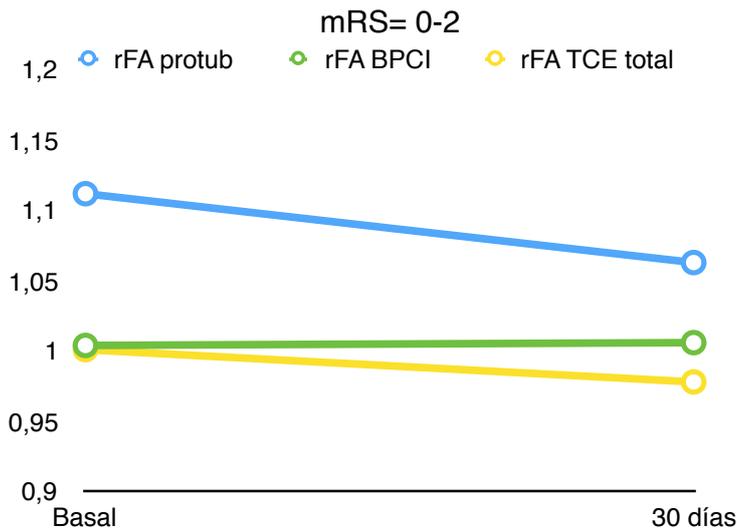


Figura 28. Evolución de la rFA en mRS= 0-2.

Comparación entre las rFA evaluadas en los tres niveles en el subgrupo de buen pronóstico funcional (mRS= 0-2).

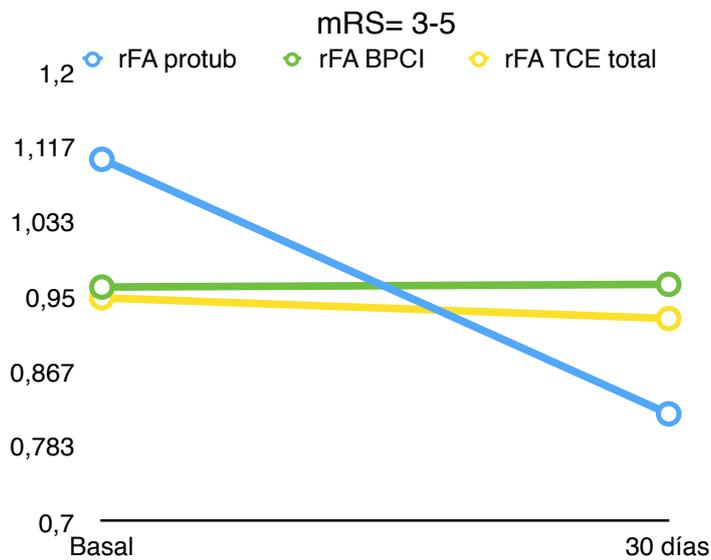


Figura 29. Evolución de la rFA en mRS= 3-5.

Comparación entre las rFA evaluadas en los tres niveles en el subgrupo de mal pronóstico funcional (mRS= 3-5).

Se realizó una curva ROC para establecer qué punto de corte de rFA tenía mayor sensibilidad y especificidad para predecir el estado funcional a los 3 meses. La rFA TCE total basal y la rFA protuberancia a los 30 días, fueron (al igual que con la mNIHSS) las ratios que mayor área bajo la curva tuvieron (0,733 y 0,750, respectivamente).

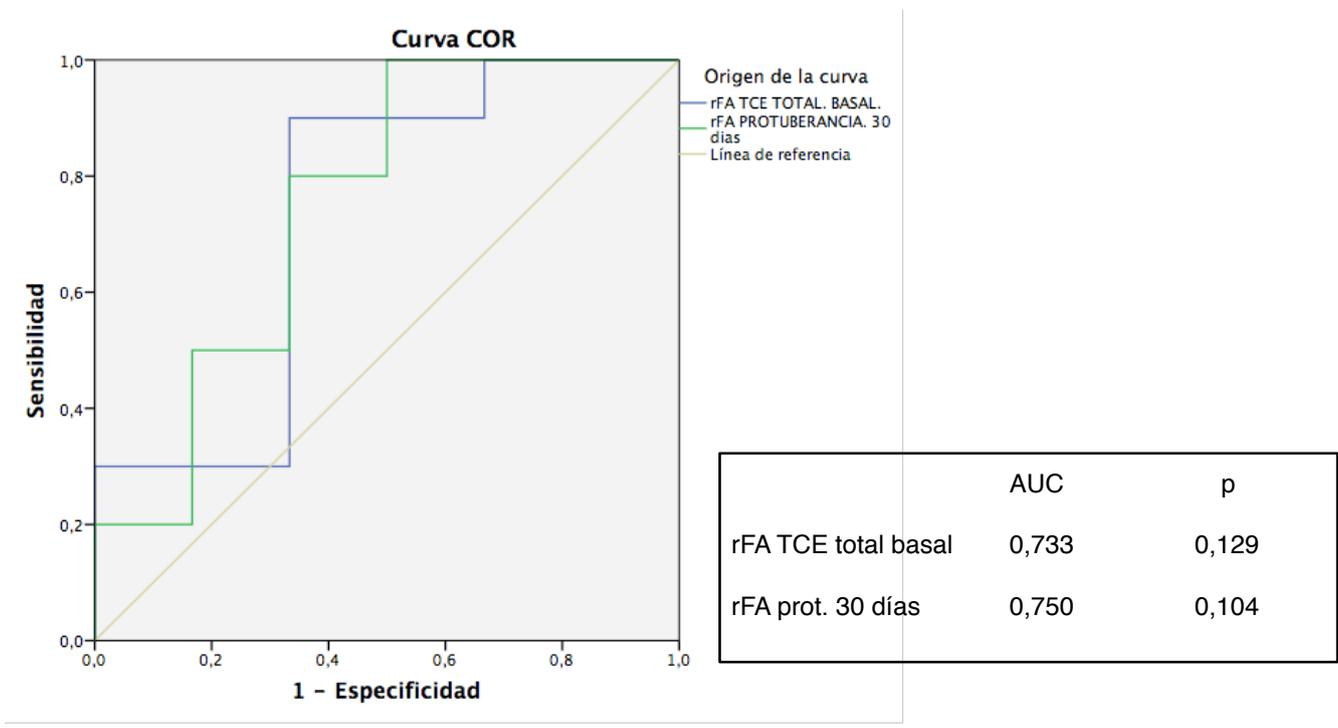


Figura 30. Curva ROC: rFA TCE basal-30 días y mRS. Se representa la sensibilidad en el eje Y, y la especificidad, en el eje X, para la comparación entre la rFA del TCE basal y la rFA de la protuberancia a los 30 días con el mRS a los 3 meses expresado como variable categórica (mRS= 0-2 vs 3-5).

El punto de corte 0,967 para la rFA TCE total basal, presentaba una sensibilidad del 90% y una especificidad del 66,7% como predictor de mal pronóstico funcional a los 3 meses. Por contra, para la rFA de la protuberancia a los 30 días, el punto de corte 0,979 presentaba una sensibilidad inferior (80%) con la misma especificidad (66,7%).

Destacar que estos puntos de corte que ofrecían la mejor sensibilidad y especificidad posibles, son los mismos que para la otra variable desenlace del estudio (mNIHSS), expuestos anteriormente.

En las tablas 38 y 39 se muestra la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de ambos puntos de corte de rFA evaluados en el TCE total basal y en la

protuberancia a los 30 días, para predecir la mala evolución funcional a los 3 meses.

Tabla 38. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA del TCE total basal con el estado funcional a los 3 meses.

rFA TCE total basal (0,967)	mRS= 3-5
Sensibilidad	90 %
Especificidad	66,7 %
Valor predictivo positivo	80 %
Valor predictivo negativo	81,8 %

Tabla 39. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la rFA de la protuberancia 30 días con el estado funcional a los 3 meses.

rFA protuberancia 30 días (0,979)	mRS= 3-5
Sensibilidad	80 %
Especificidad	100 %
Valor predictivo positivo	66,7 %
Valor predictivo negativo	80 %

Finalmente, en la tabla 40 se muestra un modelo de regresión logística en el que se incluyen las variables NIHSS basal, rFA TCE total basal inferior a 0,967 y rFA protuberancia a los 30 días inferior a 0,979. En este modelo, ninguna de las tres variables se expresa como un factor predictor independiente para el mRS a los 3 meses.

Tabla 40. Regresión logística del estado funcional a los 3 meses.

	OR	IC 95%	P valor
NIHSS basal	1,2	0,9-1,5	0,248
rFA TCE total basal<0,967	5	0,2-129,3	0,329
rFA protuberancia 30 días<0,979	2,6	0,1-57,4	0,534

Variable dependiente, mal pronóstico funcional a 3 meses (mRS >2). Se incluyen las siguientes variables independientes: NIHSS basal, rFA TCE total basal<0,967 y rFA de la protuberancia 30 días<0,979.

16. DISCUSIÓN

El presente estudio muestra la utilidad de las secuencias de DTI en RM cerebral en la fase hiperaguda de la HIC, para predecir precozmente el pronóstico motor y el estado funcional a los 3 meses en pacientes que han sufrido una HIC.

Las series de pacientes con HIC publicadas hasta el momento muestran que determinados puntos de corte de la FA medidos en los primeros días, predicen el déficit motor en pacientes con HIC. La mayoría de estos trabajos utilizan el BPCI o el pedúnculo cerebral como localización para determinar esta FA.

Todos los trabajos que estudian el papel de la FA evaluada mediante secuencias de DTI en pacientes con HIC van en la misma línea: los valores de FA (o en su caso de rFA) disminuyen de forma progresiva desde la presentación de la HIC en pacientes con un mal pronóstico motor y se correlacionan con un peor estado funcional. Este descenso progresivo de la FA se ha objetivado hasta el día 90. En cambio, existe una gran disparidad en cuanto a los puntos de corte que predicen un peor déficit motor y especialmente el momento idóneo para realizar la RM (7,8,15,21). Estas conclusiones, también han sido estudiadas mediante tractografías del TCE (9,10,16,20).

Nuestro trabajo aporta dos elementos diferenciales comparado con lo publicado hasta ahora: la realización de las secuencias de DTI en la fase hiperaguda de la HIC (primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas) y la comparación de las FA en tres niveles diferentes: BPCI, protuberancia y la media de centenares de determinaciones a lo largo de todo el TCE (desde el córtex hasta el bulbo raquídeo, antes de su decusación). No existe en la literatura ninguna serie publicada hasta el momento, en la que se evalúe el estado del TCE a través de la media de múltiples determinaciones de FA a lo largo del mismo.

Comparado con la literatura previa, nuestra serie es la que presenta el periodo más corto entre la presentación de los síntomas derivados de la HIC y la realización de la RM con secuencias de DTI. Todas ellas fueron realizadas en las primeras 12 horas, con una media de 425,17 minutos, siendo además la serie más extensa de las publicadas hasta el momento.

El hecho de disponer de esta información en las primeras horas es de gran utilidad para el clínico a la hora de tomar decisiones sobre el manejo del paciente, fundamentalmente debido a que el tiempo en el que acontece el DNP y la decisión sobre realizar medidas terapéuticas avanzadas (incluyendo la evacuación quirúrgica del hematoma y la ventilación mecánica en caso de descenso del nivel de consciencia) se dan en las primeras 48 horas. Además, la selección de pacientes candidatos a una rehabilitación física intensiva se realiza a usualmente en los primeros días de la HIC. Estas medidas se toman, a menudo, en base a escalas y recomendaciones consensuadas, pero sin que éstas aún en la actualidad, otorguen al clínico una certeza suficiente sobre el pronóstico funcional y vital que el paciente tendrá a medio-largo plazo.

Los resultados de esta tesis permitirían seleccionar de forma más adecuada a aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de tratamientos intensivos en la fase aguda de la HIC.

En nuestro estudio la rFA del TCE total en secuencias de DTI basales, con un punto de corte inferior a 0,962, es un predictor independiente y precoz del déficit motor a los 3 meses, independiente de otras variables clínicas clásicas con un fuerte peso predictor, como son la NIHSS basal, la NIHSS a las 72 horas y el DNP. Valores de $rFA < 0,962$ del TCE basal, aumentan 27,4 veces el riesgo de tener una mala evolución motora a los 3 meses. Su alta sensibilidad (80,6%) y alto VPN (87,8%), hacen que se trate, por sí misma, de una herramienta de gran valor para la toma de decisiones en la fase aguda de la HIC.

En términos de dependencia funcional a los 3 meses, la rFA baja del TCE fue la variable radiológica que mejor se asociaba a un peor pronóstico funcional, siendo esta variable más potente, en nuestra muestra, que los volúmenes de hematoma y edema. Valores de rFA del TCE total inferiores a 0,9685, son predictores de mal pronóstico funcional (mRS= 3-5) a los 3 meses, con una sensibilidad del 88% y un VPP del 81,3%. Así, las dos únicas variables que se asociaron de forma independiente en el modelo de regresión logística, fueron la TAS basal y la rFA del TCE total < 0,9685.

Cabe destacar también los resultados derivados del estudio cualitativo del TCE mediante DTI, en función de si el TCE se encuentra incluido o no por el hematoma. De nuestros resultados podemos concluir que el estudio cualitativo del TCE ofrece una mayor sensibilidad y un mayor VPN para predecir el mal estado motor a los 3 meses comparado con el estudio cuantitativo (91,66% vs 80,6% y 95,45% vs 87,8%, respectivamente). Los resultados en cambio, son discretos a la hora de predecir la situación funcional mediante el mRS.

Al diseñar una variable conjunta en la que se suman sendos puntos de corte de rFA del TCE previamente establecidos para la mNIHSS y el mRS, y la inclusión del TCE por el hematoma (denominada DTI combinada), pretendimos aumentar los guarismos estadísticos de ambas por separado. En este sentido, observamos unos porcentajes de especificidad de esta DTI combinada sensiblemente más altos para predecir la mNIHSS y el mRS a los 3 meses (88,8 y 92%, respectivamente), comparados con el estudio cuantitativo aislado (66,6 y 56,5%, respectivamente).

Así pues, la DTI combinada sería una herramienta de gran utilidad a la hora de identificar de forma precoz y con un elevado grado de acierto, pacientes con HIC a riesgo de presentar a largo plazo una peor escala motora y funcional.

En cuanto a la segunda parte del trabajo, en la que comparamos las DTI basales y las realizadas a los 30 días, el bajo número de pacientes analizados, un total de 16, no permite que las conclusiones sean tan consistentes como los de la primera parte.

A pesar de esto, existe una serie de resultados que merece la pena destacar. En primer lugar, todos los valores de rFA analizados (BPCI, protuberancia y TCE total), son inferiores a los 30 días con respecto a sus valores basales. Esta caída de FA reflejaría un daño del TCE en forma de DW precoz y sin cambios de señal en el parénquima, tal y como trabajos publicados previamente han concluido.

En segundo lugar, en el análisis bivariado, las variables rFA del TCE total basal y las variables rFA BPCI y rFA de la protuberancia a los 30 días, se asociaron de forma estadísticamente significativa con un peor estado motor a los 3 meses.

Al comparar mediante curvas ROC las rFA basales y a los 30 días en los 3 niveles evaluados, observamos como la rFA del TCE total basal y la rFA de la protuberancia a los 30 días, son las que de forma estadísticamente significativa, se asocian más fuertemente con la mNIHSS a los 3 meses. Al compararlas, vemos como la rFA del TCE total basal presenta un AUC mayor (0,949 vs 0,897), con un mejor punto de corte de rFA de 0,967, para una sensibilidad del 84,6% y una especificidad del 100%, superando sensiblemente en estos guarismos al mejor punto de corte de rFA a nivel de la protuberancia a los 30 días.

Una vez más, nuestro estudio demuestra como determinados valores de la rFA del TCE total basal, se asocian con una peor evolución motora a los 3 meses.

Por otra parte, a la hora de estudiar el efecto predictor del DTI sobre la funcionalidad a largo plazo, observamos de nuevo, como la rFA del TCE total basal y la rFA de la protuberancia a los 30 días, son las determinaciones de DTI que

mayor AUC presentan, 0,733 y 0,750, sin llegar en este caso, a la significación estadística. La rFA del TCE total basal presenta una mejor sensibilidad (90% vs 80%) y la rFA de la protuberancia a los 30 días, una mejor especificidad (100% vs 66,7%).

Finalmente, ninguna de las variables estudiadas se asoció de forma independiente a un peor estado funcional a los 3 meses.

Podemos concluir que la evaluación del TCE mediante RM a los 30 días, no aporta mayor información que la realizada en las primeras 12 horas, a pesar de que sería necesaria una muestra de pacientes mayor para poder realizar esta afirmación.

Por tanto, no estaría justificado la demora en la realización de la RM cerebral hasta los 30 días.

Además, demostramos cómo el estudio mediante una media de diferentes determinaciones de FA a lo largo de todo el TCE, ofrece una mejor correlación con el estado motor y funcional a los 3 meses. Los trabajos publicados hasta el momento se centran en la evaluación del TCE únicamente en puntos aislados como son el BPCI, la protuberancia y los pedúnculos cerebrales.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el bajo número de pacientes a los que se les realizó una segunda RM de control al mes, lo que no hace posible extraer conclusiones definitivas de los resultados presentados en la presente tesis, aunque sí que sienta tendencias para futuras líneas de trabajo.

Existe un claro sesgo de selección en la muestra de pacientes con evaluación de DTI en la fase basal y a los 30 días, puesto que los pacientes que han sobrevivido al mes de la HIC, presentan ya de forma basal una NIHSS inferior a la muestra de pacientes con únicamente una RM basal (13 vs 11), además de no presentar ningún DNP o DNT (0% vs 16,7% y 0% vs 5,7%, respectivamente). Este hecho se

correlaciona radiológicamente con unas FA del TCE total superiores en este grupo (0,504 vs 0,413) y clínicamente con un menor número de pacientes con mNIHSS= 4-8 (18,7% vs 24,5%, respectivamente).

Otra posible limitación, es la utilización de los ítems motores de la escala NIHSS como marcador de función motora, dado que existen escalas más completas y específicas que pueden dar una idea más concreta del déficit motor en estos pacientes. En cambio, pensamos que el uso de estos ítems son fácilmente reproducibles, no explorador-dependientes (siempre y cuando esta escala sea administrada por expertos con su certificado correspondiente), reproducibles y de rápida realización. Además, el uso de escalas motoras más complejas, como puede ser la Fugl-Meyer, son de muy difícil realización en la fase aguda del ictus, debido a que exige un alto nivel de colaboración por parte del paciente, que a menudo suele estar ausente. El uso de la mNIHSS como variable de monitorización del déficit motor en trabajos ya publicados, avalan su uso en la presente tesis (13, 177, 178).

Por último, el tiempo de realización de las secuencias de DTI, así como el que se emplea para su adquisición y valoración, supone un tiempo adicional en la práctica clínica habitual. Además, esta valoración debe ser realizada por neurorradiólogos expertos con experiencia en la materia.

En conclusión, y desde el punto de vista de su utilidad en practica clínica, los resultados de nuestro estudio indican que en pacientes que sufren una HIC debería realizarse un estudio RM cerebral en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas, que incluya secuencias de DTI con determinación de la FA en el total de ambos TCE (sano y lesionado), y tractografía donde se estudiará si el TCE se encuentra o no incluido por el hematoma. La determinación de la rFA del TCE posee un elevado poder predictivo precoz de la situación motora y funcional del paciente a largo plazo y, por tanto, es de extraordinaria utilidad en la toma de

decisiones terapéuticas en estas primeras horas de evolución de la HIC en nuestros pacientes.

17. CONCLUSIONES

En términos generales, y teniendo en cuenta las hipótesis planteadas al inicio de este trabajo, podemos concluir lo siguiente:

- La rFA del TCE, evaluada en las primeras 12 horas desde el inicio de la HIC es un excelente predictor independiente y precoz de la función motora y del pronóstico funcional a los 3 meses en pacientes que sufren una HIC.
- La rFA del TCE evaluada en las primeras 12 horas desde el inicio de la HIC, predice la función motora y el pronóstico funcional a los 3 meses, de forma similar a la realizada a los 30 días y con un mayor sensibilidad. El estudio a 30 días sería innecesario, debiendo focalizarse el esfuerzo diagnóstico en las primeras horas desde el inicio de los síntomas.
- La combinación de la evaluación cualitativa del TCE junto con la determinación de la rFA del TCE, ofrece una mayor especificidad y VPN para predecir la función motora y el estado funcional a los 3 meses, que cuando se evalúa cualquiera de ellas por separado y por tanto ambas deben incluirse en el estudio rutinario y precoz de los pacientes con una HIC.

Además, como conclusiones secundarias:

1. El punto de corte de rFA del TCE total basal identificado en nuestro estudio con un mejor balance sensibilidad/especificidad y por tanto de mayor utilidad clínica fue 0,962 para predecir el estado motor y de 0,9685 para predecir el estado funcional a los 3 meses.

2. La rFA del TCE total basal inferior a 0,962, es una variable independiente de la NIHSS basal, la NIHSS a las 72 horas y el DNP, para predecir el mal pronóstico motor a los 3 meses.

3. Valores de rFA del TCE total basal inferiores a 0,962, aumenta 27,4 veces el riesgo de tener una mala evolución motora a los 3 meses.

4. La rFA del TCE total basal inferior a 0,9685 y la tensión arterial sistólica al ingreso, son variables independientes con respecto al enolismo y la NIHSS basal, para predecir el mal pronóstico funcional a los 3 meses.

5. Valores de rFA del TCE total basal inferiores a 0,9685, aumenta 5,9 veces el riesgo de tener un mal pronóstico funcional a los 3 meses.

6. La rFA del TCE total basal y la rFA de la protuberancia a los 30 días son las dos variables radiológicas con mayor área bajo la curva para determinar la función motora y el estado funcional a los 3 meses.

II. ANEXOS

ANEXO 1 . National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS (179).

- 1a. Nivel de conciencia
 - 0 Alerta
 - 1 Somnoliento
 - 2 Estuporoso
 - 3 Coma

- 1b. Preguntas LOC (mes y edad)
 - 0 Responde ambas bien
 - 1 Responde solo una bien
 - 2 Incorrecto

- 1c. Órdenes LOC
 - 0 Ambas bien
 - 1 Solo una bien
 - 2 Incorrecto

- 2. Mirada
 - 0 Normal
 - 1 Parálisis parcial
 - 2 Desviación oculocefálica

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

- 4. Parálisis facial
 - 0 Movimientos normales y simétricos
 - 1 Parálisis leve
 - 2 Parálisis parcial
 - 3 Parálisis completa

- 5a. Miembro superior izquierdo
 - 0 No claudica
 - 1 Claudica
 - 2 Contra gravedad, con resistencia
 - 3 Contra gravedad, sin resistencia
 - 4 Sin movimiento

- 5b. Miembro superior derecho
 - 0 No claudica
 - 1 Claudica
 - 2 Contra gravedad, con resistencia
 - 3 Contra gravedad, sin resistencia
 - 4 Sin movimiento

- 6a. Miembro inferior izquierdo
 - 0 No claudica
 - 1 Claudica
 - 2 Contra gravedad, con resistencia
 - 3 Contra gravedad, sin resistencia
 - 4 Sin movimiento

- 6b. Miembro inferior derecho
 - 0 No claudica
 - 1 Claudica

- 2 Contra gravedad, con resistencia
 - 3 Contra gravedad, sin resistencia
 - 4 Sin movimiento
7. Ataxia de miembros
- 0 Ausente
 - 1 Una extremidad
 - 2 Dos extremidades
8. Sensibilidad
- 0 Normal
 - 1 Hipoestesia leve-moderada
 - 2 Hipoestesia grave o anestesia
9. Lenguaje (afasia)
- 0 Normal
 - 1 Afasia leve-moderada
 - 2 Afasia grave
 - 3 Afasia global o mutismo
10. Disartria
- 0 No hay
 - 1 Leve-moderada
 - 2 Grave o anartria
11. Extinción
- 0 No hay
 - 1 Parcial (solo una modalidad afecta)
 - 2 Completa (más de una modalidad afecta)

ANEXO 2. Escala de Rankin modificada (mRS) (180, 181).

- mRS 0: No presentan síntomas.
- mRS 1: Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas, capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
- mRS 2: Discapacidad ligera, incapaz de llevar a cabo todas las actividades anteriores, pero capaz de cuidar de los asuntos propios sin ayuda.
- mRS 3: Discapacidad moderada, que requieren un poco de ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda.
- mRS 4: Discapacidad moderadamente grave, no puede caminar ni atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
- mRS 5: Discapacidad severa: confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
- mRS 6: Muerte.

ANEXO 3. Escala de Glasgow (182)

1. Respuesta ocular.

Espontánea	4 puntos
A estímulos verbales	3 puntos
A estímulos dolorosos	2 puntos
Ausencia de respuesta	1 punto

2. Respuesta verbal.

Orientado	5 puntos
Desorientado/confuso	4 puntos
Incoherente	3 puntos
Sonidos incomprensibles	2 puntos
Ausencia de respuesta	1 puntos

3. Respuesta motora.

Obedece órdenes	6 puntos
Localiza el dolor	5 puntos
Retirada al dolor	4 puntos
Flexión anormal	3 puntos
Extensión al dolor	2 puntos
Ausencia de respuesta	1 punto

II. BIBLIOGRAFÍA

1. Demchuk AM, Dowlathshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Silva Blas Y, Dzialowski I, Kobayashi A, Boulanger JM, Lum C, Gubitz G, Padma V, Roy J, Kase CS, Kosior J, Bhatia R, Tymchuk S, Subramaniam S, Gladstone DJ, Hill MD, Aviv RI; PREDICT/Sunnybrook ICH CTA study group. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2012;11(4): 307-314.
2. Silva Y, Leira R, Tejada J, Lainez JM, Castillo J, Davalos A; for the Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2005; 36: 86-91.
3. Leira R, Davalos A, Silva Y et al. Early neurological deterioration in intracerebral hemorrhage. Predictors and associated factors. *Neurology.* 2004; 63: 461-467.
4. Bardera A, Boada I, Feixas M, Remollo S, Blasco G, Silva Y, Pedraza S. Semi-automated method for brain hematoma and edema quantification using computed tomography. *Comput Med Imaging Graph.* 2009;33:304-311.
5. Ariesen, MJ, Claus, SP, Rinkel, GJ, Algra, A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:2060-2065.
6. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001;32(4):891-897.

7. Kusano Y, Seguchi T, Horiuchi T, Kakizawa Y, Kobayashi T, Tanaka Y, Seguchi K, Hongo K. Prediction of functional outcome in acute cerebral hemorrhage using diffusion tensor imaging at 3T: a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(8):1561-1565.
8. Koyama T, Tsuji M, Nishimura H, Miyake H, Ohmura T, Domen K. Diffusion tensor imaging for intracerebral hemorrhage outcome prediction: comparison using data from the corona radiata/internal capsule and the cerebral peduncle. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(1):72-79.
9. Jang SH, Kim SH, Cho SH, Choi BY, Cho YW. Demonstration of motor recovery process in a patient with intracerebral hemorrhage. *NeuroRehabilitation.* 2007;22(2):141-145.
10. Zeng J, Zheng P, Xu J, Tong W, Guo Y, Yang W, Li G, He B. Prediction of motor function by diffusion tensor tractography in patients with basal ganglion haemorrhage. *Arch Med Sci.* 2011;7(2):310-314.
11. Puig, G Blasco, J Daunis-i-Estadella, Thomalla G, M Castellanos, Figueras J, S Remollo, van Eendenburg C, Sanchez-Gonzalez , Serena J, Pedraza S. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term functional outcome after stroke. *Stroke.* 2013;44(7):2016-2018.
12. Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Thomalla G, Castellanos M, Soria G, Prats-Galino A, Sanchez-Gonzalez J, Boada I, Serena J, Pedraza S. Increased corticospinal tract fractional anisotropy can discriminate stroke onset within the 4.5 first hours. *Stroke.* 2013;44(4):1162-1165.
13. J Puig, S Pedraza, G Blasco, J Daunis-i-Estadella, A Prats, F Prados, I Boada, M Castellanos, J Sanchez-Gonzalez, S Remollo, G Laguillo, AM Quiles, E Gomez,

J Serena. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *Am J Neuroradiol.* 2010;31:1324-1330.

14. J Puig, S Pedraza, G Blasco, J Daunis-i-Estadella, F Prados, S Remollo, A Prats-Galino, G Soria, I Boada, M Castellanos, J Serena. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke. *Am J Neuroradiol.* 2011;32:857-863.

15. Wang DM, Li J, Liu JR, Hu HY. Diffusion tensor imaging predicts long-term motor functional outcome in patients with acute supratentorial intracranial hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(3):199-205.

16. Jung YJ, Jang SH. The fate of injured corticospinal tracts in patients with intracerebral hemorrhage: diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(9):1775-1778.

17. Yasuo Murai, Yukio Ikeda, Akira Teramoto, and Yukihide Tsuji. Magnetic resonance imaging–documented extravasation as an indicator of acute hypertensive intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 1998;88:650–655.

18. Na Li, Yilong Wang, Wenjuan Wang, Li Ma, Jing Xue, Karin Weissenborn, Reinhard Dengler, Hans Worthmann, David Z. Wang, Peiyi Gao, Liping Liu, Yongjun Wang and Xingquan Zhao. Contrast Extravasation on Computed Tomography Angiography Predicts Clinical Outcome in Primary Intracerebral Hemorrhage A Prospective Study of 139 Cases. *Stroke.* 2011;42:3441-3446.

19. Carlos Romero, Juan Pablo Ghisi, Juan Mazzucco, Alejandro Ternak. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. *Rev Argent Neuroc.* 2007;21:4499.
20. Kwak SY, Yeo SS, Choi BY, Chang CH, Jang SH. Corticospinal tract change in the unaffected hemisphere at the early stage of intracerebral hemorrhage: a diffusion tensor tractography study. *Eur Neurol.* 2010;63(3):149-153.
21. Y Kuzu, T Inoue, Y Kanbara, H Nishimoto, S Fujiwara, K Ogasawara, A Ogawa. Prediction of motor function outcome after intracerebral hemorrhage using fractional anisotropy calculated from diffusion tensor imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(6):566-573.
22. Schindlbeck K, Santaella A, Galinovic I, Krause T, Rocco A, Nolte C, Villringer K and Fiebach J. Spot sign in acute intracerebral hemorrhage in dynamic T1-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2016;47(2):417-423.
23. Delgado Almandoz J, Yoo A, Stone M, Schaefer P, Oleinik A, Brouwers H, Goldstein J, Rosand J, Lev M, Gonzalez G and Romero J. 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(1):54-60.
24. Samarasekera N, Rodrigues MA, Shiew Toh P and Al-Shahi Salman R. Imaging features of intracerebral hemorrhage with cerebral amyloid angiopathy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(7).
25. Romero J, Brouwers H, Lu J, Delgado-Almandoz J, Kelly H, Heit J, Goldstein J, Rosand J and Gonzalez G. prospective validation of the angiography spot sign score for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2013; 44(11): 3097-3102.

26. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1450-1460.
27. D. Escudero Augusto, L. Marqués Álvarez, F. Taboada Costa. Up-date in spontaneous cerebral hemorrhage. *Med Intensiva.* 2008;32(6):282-295.
28. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355-369.
29. Krishnamurthi RV, Moran AE, Forouzanfar MH, Bennett DA, Mensah GA, Lawes CM, Barker-Collo S, Connor M, Roth GA, Sacco R, Ezzati M, Naghavi M, Murray CJ, Feigin VL; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 Study Stroke Expert Group. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study. *Glob Heart.* 2014;9(1):101-106.
30. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):167-176.
31. Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers PJ, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. 2015;85(15):1318-1324.
32. Fisher CM. Cerebral military aneurysms in hypertension. *Am J Pathol.* 1972;66(2):313-330.
33. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(4):300-306.

34. Baltuch GH, Bogousslavsky J, de Tribolet N. Hypertensive intracranial hemorrhage: epidemiology and pathophysiology. In: Hunt Batjer H, Caplan L eds. Cerebrovascular disease. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 605-610.
35. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017;19(1):3-10.
36. Revesz T, Holton JL, Lashley T, Plant G, Frangione B, Rostagno A, Ghiso J. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol*. 2009;118(1):115-130.
37. Nouh A, Borys E, Gierut AK, Biller J. Amyloid-Beta related angiitis of the central nervous system: case report and topic review. *Front Neurol*. 2014;5:13.
38. Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke*. 1997;28(7):1418-1422.
39. Rosand J, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2000;6:315-325.
40. JBiffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *Clin Neurol*. 2011;7(1):1-9.
41. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342(4):240-245.
42. Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, Sørensen HT. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for

intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:16.

43. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Walsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicetta JV, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM Jr, Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1998;158(11):1197-1207.

44. Deepak Gulati, Dharti Dua, and Michel T. Torbey. Hemostasis in Intracranial Hemorrhage. *Front Neurol.* 2017; 8: 80.

45. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P; CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2008;39(11):2993-2996.

46. Neau JP, Couderq C, Ingrand P, Blanchon P, Gil R; VGP Study Group. Intracranial hemorrhage and oral anticoagulant treatment. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(3):195-200.

47. Monaco L, Biagi C, Conti V, Melis M, Donati M, Venegoni M, Vaccheri A, Motola D. Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(7):1532-1543.

48. Babikian VL, Kase CS, Pessin MS, Norrving B, Gorelick PB. Intracerebral hemorrhage in stroke patients anticoagulated with heparin. *Stroke.* 1989;20(11):1500-1503.

49. Moonis M, Fisher M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33(7):1927-1933.

50. García-Rodríguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, González-Pérez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013;81(6):566-574.
51. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998;280(22):1930-1935.
52. Thompson BB, Béjot Y, Caso V, Castillo J, Christensen H, Flaherty ML, Foerch C, Ghandehari K, Giroud M, Greenberg SM, Hallevi H, Hemphill JC 3rd, Heuschmann P, Juvela S, Kimura K, Myint PK, Nagakane Y, Naritomi H, Passero S, Rodríguez-Yáñez MR, Roquer J, Rosand J, Rost NS, Saloheimo P, Salomaa V, Sivenius J, Sorimachi T, Togha M, Toyoda K, Turaj W, Vemmos KN, Wolfe CD, Woo D, Smith EE. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. 2010;75(15):1333-1342.
53. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2066-2078.
54. de Gans K, de Haan RJ, Majoie CB, Koopman MM, Brand A, Dijkgraaf MG, Vermeulen M, Roos YB; PATCH Investigators. PATCH: platelet transfusion in cerebral haemorrhage: study protocol for a multicentre, randomised, controlled trial. *BMC Neurol*. 2010;10:19.
55. Pezzini A, Grassi M, Iacoviello L, Zedde M, Marcheselli S, Silvestrelli G, DeLodovici ML, Sessa M, Zini A, Paciaroni M, Azzini C, Gamba M, Del Sette M, Toriello A, Gandolfo C, Bonifati DM, Tassi R, Cavallini A, Chiti A, Calabrò RS, Musolino R, Bovi P, Tomelleri G, Di Castelnuovo A, Vandelli L, Ritelli M, Agnelli G, De Vito A, Pugliese N, Martini G, Lanari A, Ciccone A, Lodigiani C, Malferrari G, Del Zotto E, Morotti A, Costa P, Poli L, De Giuli V, Bonaiti S, La Spina P, Marcello N,

Micieli G, de Gaetano G, Colombi M, Padovani A; Multicenter Study on Cerebral Haemorrhage in Italy (MUCH-Italy) Investigators. Serum cholesterol levels, HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of intracerebral haemorrhage. The Multicenter Study on Cerebral Haemorrhage in Italy (MUCH-Italy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(9):924-929.

56. Miura K, Yoshii Y, Nakamura Y, Ikeda K. Clinicoradiological profile and serum lipid levels of intracerebral hemorrhage in prior statin users. *Intern Med*. 2011;50(13):1385-1391.

57. Xiang Wang, Yan Dong, Xiangqian Qi, Chengguang Huang, Lijun Hou. Cholesterol Levels and Risk of Hemorrhagic Stroke A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2013;44:1833-1839.

58. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.

59. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, Izumi Y, Ohta H. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 2009;119(16):2136-2145.

60. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(18):1862-1865.

61. Nolte KB, Brass LM, Fletterick CF. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse: a prospective autopsy study. *Neurology*. 1996;46(5):1291-1296.

62. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):626-636.
63. Guerrero López F, de la Linde Valverde CM, Pino Sánchez FI. General management in intensive care of patient with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Med Intensiva.* 2008;32(7):342-353.
64. McCormick WF (1984) Pathology of vascular malformations of the brain. In: Wilson CB, Stein BM (eds) Intracranial arteriovenous malformations. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 44–63.
65. Festa, J. R., & Lazar, R. M. (Eds.). (2009). *Neurovascular Neuropsychology* New York, NY: Springer. ISBN 978-0-387-70713-6, 315 pp.
- 66 Gerardo López-Flores, Ramsés Fernández-Melo, Orlando Cruz-García. Etiopatogenia y fisiopatología de las malformaciones arteriovenosas cerebrales. *Arc Neurocién (Mex).* 2010;15(4):252-259.
67. Tong X, Wu J, Lin F, Cao Y, Zhao Y, Ning B, Zhao B, Wang L, Zhang S, Wang S, Zhao J. The Effect of Age, Sex, and Lesion Location on Initial Presentation in Patients with Brain Arteriovenous Malformations. *World Neurosurg.* 2016;87:598-606.
68. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg.* 1991;75(5):709-714.
69. Cortés Vela JJ, Concepción Aramendía L, Ballenilla Marco F, Gallego León JI, González-Spínola San Gil J. Cerebral cavernous malformations: spectrum of neuroradiological findings. *Radiologia.* 2012;54(5):401-409.

70. Castillo M, Morrison T, Shaw JA, Bouldin TW. MR imaging and histologic features of capillary telangiectasia of the basal ganglia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(8):1553-1555.
71. Boukobza M, Enjolras O, Guichard JP, Gelbert F, Herbreteau D, Reizine D, Merland JJ. Cerebral developmental venous anomalies associated with head and neck venous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(5):987-994.
72. Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Alberich-Bayarri A, Essig M, Jain R, Remollo S, Hernández D, Puigdemont M, Sánchez-González J, Mateu G, Wintermark M, Pedraza S. High-resolution blood-pool-contrast-enhanced MR angiography in glioblastoma: tumor-associated neovascularization as a biomarker for patient survival. A preliminary study. *Neuroradiology.* 2016;58(1):17-26.
73. Lieu AS, Hwang SL, Howng SL, Chai CY. Brain tumors with hemorrhage. *J Formos Med Assoc.* 1999;98(5):365-367.
74. Little JR, Dial B, Bélanger G, Carpenter S. Brain hemorrhage from intracranial tumor. *Stroke.* 1979;10(3):283-288.
75. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3598-3606.
76. Alba MA, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, García-Martínez A, Butjosa M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Central nervous system vasculitis: still more questions than answers. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9(3):437-448.

77. Berlit P. Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(1):29-42.
78. Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(8):900-904.
79. Kim JS. Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Stroke.* 2016;18(1):2-11.
80. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. 2007;38(12):3127-3132.
81. Puig J, Pedraza S, Blasco G, Serena J. Review of the neuroradiological diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Radiologia.* 2009;51(4):351-361
82. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg.* 2009;49(4):1060-1068.
83. Ojaghihaghghi S, Vahdati SS, Mikaeilpour A, Ramouz A. Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. *World J Emerg Med.* 2017;8(1):34-38.
84. Efstathiou SP, Tsioulos DI, Zacharos ID, Tsiakou AG, Mitromaras AG, Mastorantonakis SE, Pefanis AV, Mountokalakis TD. A new classification tool for clinical differentiation between haemorrhagic and ischaemic stroke. *J Intern Med.* 2002;252(2):121-129.
85. McDermott M, Lisabeth LD, Baek J, Adelman EE, Garcia NM, Case E, Campbell MS, Morgenstern LB, Zahuranec DB. Sex Disparity in Stroke Quality of

Care in a Community-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(8): 1781-1786.

86. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):53-63.

87. Wagner KR, Sharp FR, Ardizzone TD, Lu A, Clark JF. Heme and iron metabolism: role in cerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23(6): 629-652.

88. Wu J, Hua Y, Keep RF, Nakamura T, Hoff JT, Xi G. Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2003;34(12): 2964-2969.

89. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997;28(1):1-5.

90. Kuhn MJ, Mikulis DJ, Ayoub DM, Kosofsky BE, Davis KR, Taveras JM. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology.* 1989;172(1):179-182.

91. Yuichi Inoue, Yasumasa Matsumura, Teruo Fukuda, Yutaka Nemoto, Nobuyuki Shirahata, Tosihisa Suzuki, Miyuki Shakudo, Satoshi Yawata, Shigeko Tanaka, Kazumasa Takemoto Yasuto Onoyama. MR Imaging of Wallerian Degeneration in the Brainstem: Temporal Relationships. *AJNR.* 1990;11:897-902.

92. McCaman R, Robins E. Quantitative biochemical studies of wallerian degeneration in the peripheral and central nervous systems. I. Chemical constituents. *J Neurochem.* 1959; 5:19-42.

93. D. M. Hollinger, R. J. Rossiter and H. Upmalis. Chemical Studies of Peripheral Nerve During Wallerian Degeneration. *Biochem J.* 1949;45(4):500-508.
94. Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Cañellas A, Suhy J, Pauls J, Lopez R, Posner H. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology.* 2007;49(1):1-22.
95. Pujol J, Martí-Vilalta JL, Junqué C, Vendrell P, Fernández J, Capdevila A. Wallerian degeneration of the pyramidal tract in capsular infarction studied by magnetic resonance imaging. *Stroke.* 1990;21(3):404-409.
96. Kuhn MJ, Johnson KA, Davis KR. Wallerian degeneration: evaluation with MR imaging. *Radiology.* 1988;168(1):199-202.
97. Fukui K, Iguchi I, Kito A, Watanabe Y, Sugita K. Extent of pontine pyramidal tract Wallerian degeneration and outcome after supratentorial hemorrhagic stroke. *Stroke.* 1994;25(6):1207-1210.
- 98 Sawlani V, Gupta RK, Singh MK, Kohli A. MRI demonstration of Wallerian degeneration in various intracranial lesions and its clinical implications. *J Neurol Sci.* 1997;146(2):103-108.
99. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(7):2032-2060.

100. Hounsfield GN Computed medical imaging. Nobel lecture, Decemberr 8, 1979. J. Comput Assist Tomogr. 1980;4(5):665-674.

101. Stewart Carlyle Bushong. Manual de Radiología para Técnicos. Física, Biología y Protección Radiológica 9º ed, Elsevier ISB 978-84-8086-636-1

102. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Goldstein JN, Rosand J, Oleinik A, Lev MH, Gonzalez RG, Romero JM. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion. The spot sign score. Stroke. 2009;40:2994–3000.

103. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Röther J, Hacke W, Sartor K; Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. Stroke. 2004;35(2):502-506.

104. Wycliffe ND, Choe J, Holshouser B, Oyoyo UE, Haacke EM, Kido DK. Reliability in detection of hemorrhage in acute stroke by a new three-dimensional gradient recalled echo susceptibility-weighted imaging technique compared to computed tomography: a retrospective study. J Magn Reson Imaging. 2004;20(3):372-377.

105. Haacke EM, DelProposto ZS, Chaturvedi S, Sehgal V, Tenzer M, Neelavalli J, Kido D. Imaging cerebral amyloid angiopathy with susceptibility-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(2):316-317.

106. Reichenbach JR, Jonetz-Mentzel L, Fitzek C, Haacke EM, Kido DK, Lee BC, Kaiser WA. High-resolution blood oxygen-level dependent MR venography (HRBV): a new technique. Neuroradiology. 2001;43(5):364-369.

107. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(1):19-30.
108. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(2):232-252.
109. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, Hartung HP. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(4):637-642.
110. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL; Edinburgh Stroke Study Group, Sorimachi T, Werring DJ, Gregoire SM, Imaizumi T, Lee SH, Briley D, Rothwell PM. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke.* 2010;41(6):1222-1228.
111. Yang K, Feng Y, Mu J, Fu N, Chen S, Fu Y. The Presence of Previous Cerebral Microbleeds Has a Negative Effect on Hypertensive Intracerebral Hemorrhage Recovery. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:49.
112. Guo LF, Wang G, Zhu XY, Liu C, Cui L. Comparison of ESWAN, SWI-SPGR, and 2D T2*-weighted GRE sequence for depicting cerebral microbleeds. *Clin Neuroradiol.* 2013;23(2):121-127.

113. Zhu XL, Chan MS, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke*. 1997;28(7):1406-1409.
114. Sawiris N, Venizelos A, Ouyang B, Lopes D, Chen M. Current utility of diagnostic catheter cerebral angiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):145-150.
115. Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockcroft KM, Connolly ES Jr, Duckwiler GR, Harris CC, Howard VJ, Johnston SC, Meyers PM, Molyneux A, Ogilvy CS, Ringer AJ, Torner J; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(8):2368-2400.
116. Kim J, Smith A, Hemphill JC 3rd, Smith WS, Lu Y, Dillon WP, Wintermark M. Contrast extravasation on CT predicts mortality in primary intracerebral hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):520-525
117. Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, Tirschwell DL, Abouelsaad T, Cohen WA. Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(10):2025-2032.
118. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, Symons SP. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(4):1257-1262.

119. Han JH, Lee JM, Koh EJ, Choi HY. The spot sign predicts hematoma expansion, outcome, and mortality in patients with primary intracerebral hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2014;56(4):303-309.
120. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, Lev MH, Rosand J. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;68(12):889-894.
121. Yamamoto T, Muraki M, Oishi H, Uemura K. Contrast-enhanced MRI of hypertensive intracerebral hemorrhage in the peracute stage--extravasation of contrast medium as detector of growing hematoma. *Nihon Rinsho.* 1993;51 Suppl: 48-54.
122. Goldstein JN, Greenberg SM. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage? *Cleve Clin J Med.* 2010;77(11):791-799.
123. Inaji M, Tomita H, Tone O, Tamaki M, Suzuki R, Ohno K. Chronological changes of perihematoma edema of human intracerebral hematoma. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:445-228.
124. McCourt R, Gould B, Gioia L, Kate M, Coutts SB, Dowlathshahi D, Asdaghi N, Jeerakathil T, Hill MD, Demchuk AM, Buck B, Emery D, Butcher K; ICH ADAPT Investigators. Cerebral perfusion and blood pressure do not affect perihematoma edema growth in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014;45(5):1292-1298.
125. Olivot JM, Mlynash M, Kleinman JT, Straka M, Venkatasubramanian C, Bammer R, Moseley ME, Albers GW, Wijman CA; DASH investigators. MRI profile of the perihematoma region in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2010;41(11):2681-2683.

126. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, Dawson J, Gandhi D, Ullman N, Mould WA, Mayo SW, Mendelow AD, Gregson B, Butcher K, Vespa P, Wright DW, Kase CS, Carhuapoma JR, Keyl PM, Diener-West M, Muschelli J, Betz JF, Thompson CB, Sugar EA, Yenokyan G, Janis S, John S, Harnof S, Lopez GA, Aldrich EF, Harrigan MR, Ansari S, Jallo J, Caron JL, LeDoux D, Adeoye O, Zuccarello M, Adams HP Jr, Rosenblum M, Thompson RE, Awad IA; CLEAR III Investigators. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017;389(10069):603-611

127. Diringner MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(7):1352-1357.

128. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987-993.

129. Castellanos M, Leira R, Tejada J, Gil-Peralta A, Dávalos A, Castillo J; Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):691-695.

130. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Säveland H. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *J Neurosurg*. 2002;97(3):531-536.

131. Zahuranec DB, Gonzales NR, Brown DL, Lisabeth LD, Longwell PJ, Eden SV, Smith MA, Garcia NM, Hoff JT, Morgenstern LB. Presentation of intracerebral haemorrhage in a community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):340-344.

132. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24(7):987-993.

133. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):391-399.

134. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013;44(7):1846-1851

135. Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, Flores A, Muchada M, Ibarra B, Meler P, Sanjuan E, Hernandez-Guillamon M, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Molina CA. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2013;20(9):1277-1283.

136. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, Büller HR, Levi M. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2003;361(9353):201-205.

137. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringner MN, Skolnick BE, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005;352(8):777-785.

138. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringner MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2127-2137.

139. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res.* 1984;6(3):145-151.

140. van Loon J, Van Calenbergh F, Goffin J, Plets C. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage. A consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;122(3-4):187-193.

141. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH; STICH investigators. 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(9457):387-397.

142. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9890):397-408.

143. Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen XC, Juvela S, Morgenstern LB, Pantazis GC, Teernstra OP, Wang WZ, Zuccarello M, Mendelow AD. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(6):1496-1504.
144. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001;56(10):1294-1299.
145. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1677-1684.
146. Bai Y, Hu Y, Wu Y, Zhu Y, He Q, Jiang C, Sun L, Fan W. A prospective, randomized, single-blinded trial on the effect of early rehabilitation on daily activities and motor function of patients with hemorrhagic stroke. *J Clin Neurosci*. 2012;19(10):1376-1379.
147. Lee KB, Kim JS, Hong BY, Kim YD, Hwang BY, Lim SH. The motor recovery related with brain lesion in patients with intracranial hemorrhage. *Behav Neurol*. 2015;2015:258161.
148. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000197.
149. Kelly PJ, Furie KL, Shafqat S, Rallis N, Chang Y, Stein J. Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(7):968-972.

150. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV. Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 1996;75(3):177-182.
151. Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology.* 1990;40(2):332-339.
152. Omar Al MASRI An Essay on the Human Corticospinal Tract: History, Development, Anatomy, and Connections. *Neuroanatomy.* 2011;10:1–4.
153. Reich DS, Smith SA, Jones CK, Zackowski KM, van Zijl PC, Calabresi PA, Mori S. Quantitative characterization of the corticospinal tract at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(10):2168-2178.
154. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1999;45(2):265-269.
155. Poupon C, Mangin J, Clark CA, Frouin V, Régis J, Le Bihan D, Bloch I. Towards inference of human brain connectivity from MR diffusion tensor data. *Med Image Anal.* 2001;5(1):1-15.
156. Brown R. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827 on the particles contained in the pollen of plants, and the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philosph Mag.* 1828;4:161-173.
157. Einstein A. Über die von der molekular kinetischen Theorie der wärme gefardete Bewegung von in rehoenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann Physik.* 1905;4:549-590.

158. Basser PJ. Diffusion and diffusion tensor MR imaging. En: Atlas SW, editor. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002. p. 197-214.
159. Lammertsma AA, Cunningham VJ, Deiber MP, Heather JD, Bloomfield PM, Nutt J, et al. Combination of dynamic and integral methods of generating reproducible functional CBF images. *J Cerebr Blood Flow Metab.* 1990;10:675-686.
160. Carr HY, Purcell EM. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev.* 1954;94:630-638.
161. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys.* 1965;42:288-292.
162. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature.* 1973;242:191-192.
163. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology.* 1990;176:439-445.
164. Doran M, Hajnal JV, van Bruggen N, Kim MD, Young IR, Bydder GM. Normal and abnormal white matter tracts shown by MR imaging using directional diffusion weighted sequences. *J Comput Assist Tomogr.* 1990; 14:865-873.
165. Turner R, Le Bihan D, Marier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology.* 1990;177:407-144.
166. Moseley ME, Kucharczyk J, Asgari HS, Norman D. Anisotropy in diffusion-weighted MR. *Magn Reson Med.* 1991;19:321-326.

167. Basser PJ, Jones DK. Diffusion–tensor MRI: theory, experimental design and data analysis—a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15:456-467.
168. Mori S, van Zijl P. MR tractography using diffusion tensor MR imaging. En: Gillard J, Waldman A, Barker P, editors. *Clinical MR neuroimaging.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 86-98.
169. Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, van Zijl P. *MRI atlas of human white matter.* Boston: Elsevier; 2005. p. 7-13.
170. Ling Z, Zeng J, Liu S, Ling X, Xu A, Yu J, Ling L. A prospective Study of secondary degeneration following subcortical infarction using diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:581– 586.
171. Carlos Romero, Juan Pablo Ghisi, Juan Mazzuco, Alejandro Ternak. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. *Rev Argent Neuoc* 2007;21:49.
172. Thomalla G, Glauche V, Weiller C, Röther J. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:266–268.
173. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG, Greve DN, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Hum Brain Mapp.* 2009;30:3461–3474.
174. Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:1040–1051.

175. Zahuranec DB, Morgenstern LB, Sánchez BN, Resnicow K, White CB, Hemphill JC 3rd. Do-not-resuscitate orders and predictive models after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2010; 75(7), 626–633.
176. Chaudhary N, Pandey AS, Gemmete JJ, Hua Y, Huang Y, Gu Y, Xi G. Diffusion tensor imaging in hemorrhagic stroke. *Experimental Neurology*. 2015; 272:88-96.
177. Maraka S, Jiang Q, Jafari-Khouzani K, Li L, Malik S, Hamidian H, Zhang T, Lu M, Soltanian-Zadeh H, Chopp M, Mitsias PD. Degree of corticospinal tract damage correlates with motor function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(11): 891-899.
178. Heldner MR, Hsieh K, Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bühlmann M, Jung S, Arnold M, Mattle HP, Gralla J, Fischer U. Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke: mission impossible? *J Neurol*. 2016;263(8): 1633-1640.
179. Montaner J, Álvarez-Sabin J. NIH Stroke Scale and its adaptation to Spanish. *Neurología* 2006; 21(4):192-202.
180. Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60." *Scott Med J* 1957;2:200-215.
181. Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988;19(12):1497-1500.
182. Teasdale G, Jennet B. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976; 34 (1-4):44-45.