



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**VALOR PREDICTIVO DEL SPOT SIGN EN LAS HEMORRAGIAS
INTRACEREBRALES ESPONTÁNEAS
HOSPITAL NACIONAL DE LA POLICIA NACIONAL DEL PERÚ
LUIS NICASIO SÁENZ 2016-2018**

**PRESENTADA POR
ALBERTO SALAZAR ASCURRA**

**ASESOR
DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
NEUROCIROUGÍA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**VALOR PREDICTIVO DEL SPOT SIGN EN LAS HEMORRAGIAS
INTRACEREBRALES ESPONTÁNEAS
HOSPITAL NACIONAL DE LA POLICIA NACIONAL DEL PERÚ LUIS
NICASIO SÁENZ 2016-2018**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUROCIRUGÍA

**PRESENTADO POR
ALBERTO SALAZAR ASCURRA**

**ASESOR
DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	2
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definiciones de términos básicos	25
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	26
3.2 Variables y su operacionalización	26
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	28
4.2 Diseño muestral	28
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	28
4.5 Procesamiento y análisis de datos	29
4.6 Aspectos éticos	29
CRONOGRAMA	30
PRESUPUESTO	31
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

A nivel mundial no se ha llegado a un consenso exacto sobre el tratamiento de las hemorragias intracerebrales espontáneas buscando un buen pronóstico y calidad de vida para los pacientes.

Las hemorragias intracerebrales espontáneas tienen consecuencias significativamente peores que la de un evento isquémico, con pronósticos negativos en los pacientes y malos pronósticos de vida hasta alta mortalidad. Esto debido a que existe aumento de la hemorragia en las primeras horas luego del inicio del evento, actualmente reconocida como un factor de peor pronóstico con aumento de la morbilidad y mortalidad.

En el Perú, en la actualidad no existen estudios sobre el valor predictivo del *spot sign*, como factor independiente, predictor de mayor mortalidad y factor de peor pronóstico neurológico.

En la ciudad de Lima, se encuentra el Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú, centro de referencia a nivel nacional de la institución, donde empíricamente se observa muchas atenciones en el servicio de Emergencia por accidentes cerebrales vasculares hemorrágicos espontáneos.

Con el fin de establecer el tratamiento quirúrgico, es importante identificar y predecir qué pacientes desarrollarán la expansión del hematoma. La angiotomografía cerebral, como prueba imagenológica, no invasiva, rápida y útil para identificar las entidades potenciales tratables que cursan con hemorragias intracerebrales espontáneas, nos permite obtener el *spot sign* y así poder predecir la expansión de este y definir el tratamiento médico quirúrgico para mejorar el pronóstico.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el valor predictivo del *spot sign* en las hemorragias intracerebrales espontáneas en el Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis Nicasio Sáenz del 2016 al 2018?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar el valor predictivo del *spot sign* en las hemorragias intracerebrales espontáneas en el Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis Nicasio Sáenz del 2016 al 2018.

Objetivo específicos

Identificar las características sociodemográficas de la población a estudiar con hemorragia intracerebral espontánea.

Identificar las características clínicas de la hemorragia intracerebral espontánea al momento de admisión a emergencia.

Identificar las características radiológicas de la hemorragia intracerebral espontánea al momento de admisión a emergencia.

Describir la terapéutica indicada a los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea.

Establecer la utilidad del *spot sign* en la hemorragia intracerebral espontánea durante las primeras 24 horas del evento.

1.4 Justificación

En el Perú no se encuentran estudio alguno, por lo cual se decide estudiar la importancia del *spot sign* en la decisión terapéutica en función al valor predictivo para adecuar la decisión terapéutica tratando de mejorar el pronóstico.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El estudio es factible, puesto que, se cuenta con los recursos humanos, materiales e insumos necesarios. Se coordinó positivamente el apoyo del Departamento de Imágenes del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis Nicasio Sáenz para el uso de materiales e insumos necesarios.

En el Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis Nicasio Sáenz, se tiene una actitud favorable hacia la investigación, por lo que debe contarse con la autorización de los permisos a solicitar. Además, el investigador tiene contacto directo con los pacientes a estudiar.

Finalmente, el presupuesto de la investigación es accesible a los recursos personales del graduando.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

La angiotomografía cerebral como estudio auxiliar imagenológico no invasivo y rápido que se realizan a pacientes con hemorragias intracerebrales espontáneas, ha demostrado servir para identificar lesiones vasculares potencialmente tratables, como son aneurismas y malformaciones arteriovenosas.

Wada R et al., en el 2007, define el hallazgo angiotomográfico del “spot sign” como focos diminutos y de realce hiperdenso en el interior de los hematomas, con o sin clara extravasación de contraste. Correlacionan la angiotomografía cerebral con el *spot sign* demuestran que puede existir hemorragias intracerebrales espontáneas que van a aumentar en volumen por un sangrado dinámico presente durante horas. Revelan por primera vez en un estudio con 39 pacientes, de los cuales 13 (33%) pacientes 31 focos de realce con variables clínicas basales fueron similares en los grupos. Obteniendo aumento de la hemorragia intracerebral en 11 (28%) pacientes en el seguimiento. Entre los pacientes con aumento del volumen de la hemorragia intracerebral, 77% presentaron *spot sign*, mientras que, en los pacientes con volumen de la hemorragia intracerebral estable, solo 4% presentaron *spot sign* ($p < 0,0001$). En pacientes con *spot sign* positivo, tuvieron mayor aumento de la hemorragia intracerebral ($p = 0,008$), así como la media de estancia hospitalaria también fue mayor ($p = 0,04$), a su vez estos pacientes tuvieron menos buena evolución (mRS < 2), aunque este último no significativo ($p = 0,16$). Se analizó para el *spot sign* que la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo y la razón de probabilidad de aumento fueron de 91%, 89%, 77%, 96% y 8,5, respectivamente. Relacionando la asociación entre *spot sign* al aumento de la hemorragia intracerebral espontánea y así peor pronóstico (1).

Varios estudios como por ejemplo el realizado por Thompson A et al., en el 2009 y por Delgado-Almandoz J et al., en el 2010, confirman que durante las primeras 12 a 20 horas post evento presentan extravasación de contraste, obtenida mediante angiotomografía cerebral, lo que significa mayor probabilidad de aumento precoz del volumen de la hemorragia intracerebral espontánea, identificando mayor tasa de complicaciones y por ende peor pronóstico (2,3).

Ederies A et al., en el 2009 demostró que algunos pacientes con hemorragias intracerebrales espontáneas con *spot sign* negativo en angiotomografía cerebral presentaban aumento de volumen. Realizando tomografía cerebral simple 4 minutos posteriores a la inyección de contraste endovenoso para la realización de la angiotomografía cerebral, evidenciando *spot sign* en la fase tardía a pesar de tener angiotomografía negativa para estos. Se observó presencia de *spot sign* tardío en 11 de 61 pacientes (18%) con *spot sign* angiotomográficamente negativa, además compararon dos grupos (ambos *spot sign* negativo angiotomográficamente), los *spot sign* tardío con el grupo sin *spot sign* tardío, resultando en los pacientes con *spot sign* tardío evidencia de aumento de volumen de la hemorragia intracerebral espontánea ($p=0,02$). El aumento de volumen promedio fue de 6,7mL (26%). Concluyendo que la incorporación del *spot sign* tardío aumenta la sensibilidad de 78% (IC 95% 52-94) a 94% (IC 95% 72-100) y al valor predictivo negativo de 90% (IC 95% 76-97%) a 97% (IC 95% 85-100). Haciéndose necesario adicionar la tomografía cerebral simple a los 3 minutos de inyectar la sustancia de contraste en la angiotomografía cerebral para detectar al *spot sign* negativo angiotomográficamente ya que se asocia a aumento del hematoma, lo que indica un aumento de la sensibilidad y valor predictivo negativo (4).

Barras C et al., en el 2009, comparan la densidad y forma del hematoma tomográficamente como predictores del crecimiento del mismo, demostraron que la forma irregular y la heterogenicidad de la densidad puede ser considerada como parte de la historia natural o “firma” de una expansión del hematoma intracerebral; sin embargo no demuestran a la forma irregular como predictor independiente, pero si a la heterogenicidad de la densidad, y espera una mayor validación en conjuntos de datos de tomografía a 3 horas del evento y un examen específico de su relación con el *spot sign*, estado funcional y mortalidad (5).

Delgado-Almandoz J et al., en el 2010 observaron que ciertas imágenes obtenidas presentaban más de un *spot sign* por lo que a base de las características del mismo logran graduar el riesgo del aumento de volumen de la hemorragia intracerebral, denominándola *spot sign score*. Las características son: número de *spot sign* (De 1 – 2 recibe 1 punto y ≥ 3 recibe 2 puntos), dimensión axial máxima del *spot sign* (De 1 a 4mm recibe 0 puntos y ≥ 5 mm recibe 1 punto) y la máxima densidad en unidades Hounsfield (UH) del *spot sign* (De 120 a 179UH recibe 0 punto y ≥ 180 UH recibe 1

punto). Así la suma de los tres factores van de 0 (inexistencia de *spot sign*) a 4 (alto riesgo). Puntuaciones de 3 o 4, las más altas, indican mayor riesgo de aumento a mayores volúmenes de la hemorragia intracerebral espontánea; y puntuaciones de 0, 1 o 2, las más bajas, indican menor riesgo de aumento de volumen de la hemorragia intracerebral espontánea o en caso aumente el volumen, este será menor (3).

Además, analizaron 573 pacientes, evidenciándose *spot sign* en 133 (23,2%) pacientes, de los cuales 11 (8,3%) fueron *spot sign* tardíos. Concluyendo que la presencia de *spot sign* aumenta el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (55,6%, OR 4, IC 95% 2,6 a 5,9; valor $p < 0,0001$) y acompañada de peor pronóstico neurológico funcional a los 90 días entre los supervivientes (50,8%, OR 2,5, IC 95% 1,4 a 4,3; valor $p < 0,0014$). Un análisis multivariante del *spot sign* score resultó como predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria (OR 1,5, IC 95% 1,2 a 1,9; valor $p < 0,0002$) y como peor pronóstico entre sobrevivientes a 90 días de seguimiento (OR 1,6, IC 95% 1,1 a 2,1; valor $p < 0,0065$). Así demostraron que el *spot sign* score es predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria y peor pronóstico neurológico funcional entre los sobrevivientes a una hemorragia intracerebral espontáneo.

Demchuk A et al., en el 2012, en el estudio Predicción del crecimiento y resultados del hematoma en pacientes con hemorragia intracerebral usando angiotomografía para *spot sign* (PREDICT), se analizó prospectiva y multicéntricamente a la hemorragia intracerebral espontáneo, con objetivo darle validación externa. Demostrando que el *spot sign* score y el número de *spot sign* como predictores independientes del aumento de volumen absoluto y relativo de la hemorragia intracerebral espontáneo ($p < 0,05$). A pesar de que el riesgo del aumento de la hemorragia intracerebral espontánea entre los pacientes con *spot sign* positivo no fue identificado para el *spot sign* score ($p = 0,72$); no obstante, si fue para el número de *spot sign* ($p = 0,05$). El número de *spot sign* y el *spot sign* score demostraron un área similar bajo la curva (0,69 vs 0,68 respectivamente; $p = 0,306$) para aumento de la hemorragia intracerebral espontánea. En conclusión, el estudio PREDICT demuestra que por sí solo que el número de *spot sign* promete predicción semejante al *spot sign* score y mejoró graduando el riesgo de aumento de la hemorragia intracerebral espontánea comparándola con el *spot sign* score (6).

Huynh T et al., en el 2013, concluyen en el estudio donde el número de *spot sign* es la característica más importante para predecir la expansión del hematoma al realizar una validación multicéntrica del *spot sign score* donde demuestra que el número de *spot sign* por sí solo proporciona mejor predicción de expansión de hematoma y además mejora la estratificación de riesgo de la expansión del hematoma (7).

Koculym A et al., en el 2013, evalúan los tiempos en el que se realizan las imágenes para obtener el *spot sign*, menciona que el uso de estas realizadas luego de la angiogramía en los eventos agudos mejora la sensibilidad para la detección de *spot sign* junto con la predicción de la expansión del hematoma, por sobre la angiogramía o tomografía poscontraste por sí solas (8).

Orito K et al., en el 2016, presentan nuevo predictor para el crecimiento del hematoma intracerebral, llamado *leakage sign*, encontrando sensibilidad de 93.3% (0.757-0.988 con IC 95%) y especificidad de 88.9% (0.815-0.912 con IC 95%) como predictor independiente, mientras que combinado con el *spot sign* aumenta en sensibilidad 0.5% y especificidad 1.5%. Concluyendo que este nuevo signo tomográfico posee más sensibilidad que el *spot sign* pero combinados aumentan considerablemente la sensibilidad y especificidad (9).

Liu R et al., en el 2016, concluyen que la forma de la hemorragia, *spot sign* y la velocidad ultratemprana de aumento de la hemorragia; son predictores sólidos para la expansión de la misma, entre los cuales el *spot sign* tiene una especificidad prometedora, mientras que la forma de la hemorragia y la velocidad ultratemprana de aumento del mismo son más convenientes de ser observados (10).

Dowlatshahi D et al., en el 2016 concluyen que la frecuencia de los “*spot sign*” decrecen a medida que aumenta el tiempo en que se realiza el estudio imagenológico. Sin embargo, afirman al *spot sign* como predictor de expansión del hematoma en pruebas tardías. La sensibilidad y el valor predictivo positivo disminuyen mientras que el valor predictivo negativo y la especificidad aumentan a medida que aumenta el tiempo de la angiogramía (11).

Debido a lo limitado de obtener medios de contraste para realizar la tomografía cerebral contrastada, investigadores han buscado definir nuevos marcadores para predecir el aumento del hematoma intracerebral, la mayoría de los marcadores imagenológicos están centrados en la heterogeneidad del hematoma. Estos autores clasifican la forma del hematoma en redondo e irregular. Sin embargo, esta clasificación es subjetiva, ya que solo el hematoma de forma más irregular predice con precisión la expansión del hematoma.

Qi L et al., en el 2015, intentando encontrar marcadores predictores de crecimiento del hematoma, definió al *blend sign* como la mezcla de un área relativamente hipodensa con una región hiperdensa adyacente dentro de un hematoma, con márgenes bien definidos entre las densidades que pueden ser vistas a simple vista, que deben por lo menos tener una diferencia de 18 unidades Hounsfield entre estas regiones y que el área de hipodensidad no esté relativamente encapsulada por la hiperdensidad. Obteniendo en este estudio para el *blend sign* la sensibilidad de 39.3%, especificidad de 95.5%, valor predictivo positivo y negativo de 82.7% y 74.1% respectivamente. Reportando, así como un predictor nuevo y fácil de usar con tomografías cerebrales no contrastadas y además concluyen que el *blend sign* es un predictor altamente específico para la expansión del hematoma (12).

Qi L et al., en el 2016, debido a que la angiotomografía requiere administración de contraste, por ser contraindicación en pacientes nefropatas y además debido a que las imágenes realizadas para obtener al *spot sign* deben ser realizadas tempranamente a la aparición de los síntomas; decide buscar un nuevo marcador, donde definió al *black hole* como un signo tomográfico simple donde no se requiere utilizar medios de contraste, siendo una área de hipodensidad encapsulada por la hiperintensidad del hematoma, pudiendo ser redondo, ovalado o en forma de vara no estando conectado al tejido cerebral adyacente, esta hipodensidad debe tener bordes definidos y además una diferencia de densidades de al menos 28 unidades Hounsfield. Concluyendo que el *black hole* puede predecir el crecimiento del hematoma intracerebral de forma temprana, encontrándose así una herramienta para ser utilizada donde no se cuenta con contraste. Resultando con sensibilidad de 31,9%, especificidad de 94,1% y valores predictivos positivos y negativos de 73,3% y 73,2% respectivamente (13).

Qi L et al., en el 2017, continúa en la búsqueda de mejores resultados en la predicción del aumento de los hematomas intracerebrales por lo que define un nuevo signo, llamado *island sign*, caracterizado por más de 3 pequeños hematomas dispersos separados del hematoma principal, o mayor de 4 pequeños hematomas que estén algunos o todos conectados al hematoma principal, los hematomas separados deben ser redondos u ovalados y los conectados deben tener forma de burbuja o brote pero no lobulados. Obteniendo así la sensibilidad de 44,7%, especificidad de 98,2% y los valores predictivos positivos y negativos de 92,7% y 77,7% respectivamente (14).

Huang Y et al., en el 2018, compara los diferentes signos tomográficos encontrados por muchos autores, realiza una combinación de predictores, donde utiliza al *blend sign* y al *island sign* como factores clínicos para predecir crecimiento del hematoma intracerebral. Donde el análisis de regresión logística multivariante identificó el tiempo hasta la tomografía cerebral basal (OR: 1.574; IC del 95% 1.205-2.054; p=0.001), volumen basal de hematoma (p=0.001), presencia de *island sign* (OR 11.247; IC 95% 4.701-26.909; p=0.004), presencia de *blend sign* (OR 3.104; IC 95% 1.425-6.765; p=0.004), uso de anticoagulantes o relación normalizada internacional >1.5 (OR 2.755; IC del 95%: 1.072-7.082; p=0.035) y hemorragia intraventricular (OR 2.351; IC del 95%: 1.066-5.187; p=0.034) como predictores independientes de HE. La sensibilidad y especificidad del valor de la combinación de estos dos predictores fueron 88.89% y 80.84% respectivamente. Los hallazgos indicaron que la capacidad de la combinación de predictores (*blend sign* y *island sign*) para predecir crecimiento del hematoma es mucho más excelente que estos seis predictores solos. La combinación demostró una alta asociación con la expansión del hematoma intracerebral, con una precisión del 91.8% (15).

Chen S et al., en el 2017, realiza una revisión sobre predictores de expansión de hematomas intracerebrales debido a que muchos estudios han identificado diferentes predictores potenciales individuales usando varios métodos pero con resultados conflictivos, donde se usa la densidad y forma del hematoma en tomografías cerebrales comparando y obteniendo la sensibilidad de 65,5 y 78.1%, especificidad 46,6 y 20,1%, valores predictivos positivos y negativos 40,4 y 35,2%; 71,1 y 63,2% respectivamente; al *spot sign* con sensibilidad de 77,8 y 51%, especificidad 73,8 y 85%, valores predictivos positivos y negativos de 83,3 y 61% y 46,8 y 78%

respectivamente; al número de *spot sign* donde la más baja (>1) versus la más alta (>4) con sensibilidad de 51 y 3%, especificidad de 85 y 99%, valores predictivos positivos y negativos de 61 y 50% y 78 y 68% respectivamente; al tiempo de toma de imágenes tomográficas desde el inicio de la aparición de los síntomas, siendo la menor de 2 horas versus la mayor de más de 8 horas, obteniendo la sensibilidad de 60 y 30%, especificidad 76 y 90%, valores predictivos positivos y negativos de 61 y 33% con 76 y 89% respectivamente; además comprar 4 ya mencionados nuevos signos tomográficos como son *spot sign* poscontraste, *leakege sign*, *black hole sign* y la combinaciones de estos encontrándose datos favorables pero muy subjetivos dependientes del observador, sin utilizar el *spot sign score* o métodos similares, encontrándose en resumen que un tercio de los pacientes con hematoma intracerebral podrían presentar expansión del hematoma, lo que es muy predictivo de peor pronóstico y potencialmente prevenible. Los posibles predictores de crecimiento de hematoma podrían ayudar a los médicos a estratificar mejor a los pacientes, que están destinados a someterse a expansión y adaptar terapias intensivas de manera oportuna y efectiva. Además, describe la fisiopatología subyacente de los predictores de expansión y las oportunidades actuales para desarrollar estrategias terapéuticas futuras (16).

2.2 Bases teóricas

Generalidades del accidente vascular encefálico hemorrágico

El accidente vascular encefálico agudo es un trastorno que representa síntomas neurológicos focales abruptos que dan como resultado un daño del tejido cerebral por el origen vascular. La etiología vascular es dividida en oclusión o ruptura de los vasos cerebrales, que llevan a causar accidentes vasculares encefálicos isquémicos y hemorrágicos, respectivamente.

Para los accidentes vasculares isquémicos, existe un sistema de clasificación ampliamente utilizados como el "Oxfordshire Community Stroke Project" (OCSP) y la "Prueba ORG 10172 en el tratamiento de ataques agudos" (TOAST), sin existir una clasificación en los hemorrágicos (17,18).

Se clasifican los subtipos de accidente vascular cerebrales para distinguir la fisiopatología de los mismos y así establecer tratamiento adecuado correspondientes.

Mientras que, en los isquémicos, no es fácil distinguir la fisiopatología en la etapa temprana, es aquí donde los sistemas de clasificación llegan a ser bastante beneficiosos. Al contrario, con la tomografía computarizada cerebral, al accidente vascular cerebral hemorrágico, lo hace relativamente fácil identificar la fisiopatología incluso en etapa temprana, y el sistema de clasificación generalmente no es necesario. Lo que hace que, para mejor comprensión y tratamiento del accidente vascular cerebral hemorrágico, sea necesario un sistema de clasificación adecuado, siempre ayudados por los exámenes imagenológicos (19).

Los accidentes cerebrales vasculares hemorrágicos son trastornos en el que se producen hemorragias en el área del cerebro, espacio subaracnoideo o espacio intraventricular, espontáneamente por ruptura brusca de los vasos sanguíneos intracraneales. Estas hemorragias deben ocurrir de forma espontánea o principalmente sin efectos de traumatismo, siendo estas la hemorragia intracerebral (HIC), hemorragia subaracnoidea (HSA), hemorragia intraventricular (HIV), hemorragia subdural (HSD) y hemorragia epidural (HE). Los epidurales y subdurales agudos, inducidos por traumatismo craneal en la mayoría, generalmente no cumple con criterios para la definición de accidente cerebral vascular hemorrágico, pero pueden incluirse casos subagudos o crónicos espontáneos de los subdurales. Los accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos ocurren predominantemente en forma de HIC o HSA. Debido a que la HIV generalmente es acompañada con HIC o HSA, la HIV aislada es bastante rara y representa 3% de hemorragias intracraneales (20).

Los accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos se pueden clasificar fisiopatológicamente: 1. Hemorragia intracerebral (HIC); 2. Hemorragia subaracnoidea (HSA) y; 3. Otras hemorragias intracraneales - HIV primaria, HSD espontánea, etc.

La clasificación del accidente cerebrovascular hemorrágico se puede confundir a menudo cuando se produce como un tipo mixto (por ejemplo, HIC con HSA o HIC con HIV). En casos como este se determina la clasificación según el sitio principal de ruptura de los vasos sanguíneos.

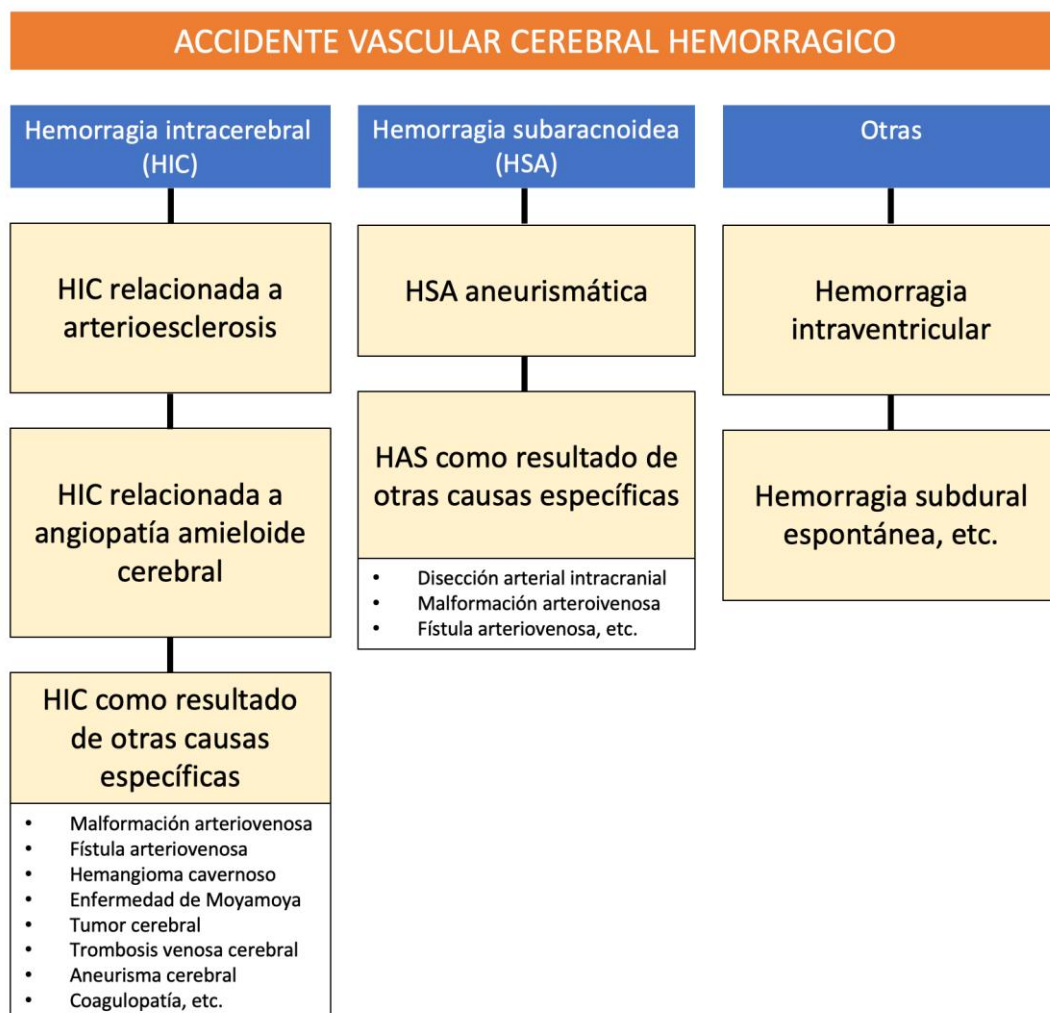
La incidencia de los accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos es de 15-40 por cada 100.000 personas. Mientras que en los isquémicos es aproximadamente el 85% del total de los accidentes cerebrales vasculares, el hemorrágico representa aproximadamente 15% (HIC, 10-15% frente a HSA, aproximadamente el 5%)(21,22) En los accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos, la incidencia varía ampliamente entre los grupos étnicos, siendo los más altos en los orientales. En un metaanálisis de 36 estudios entre 1983 al 2006, la incidencia accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos por razas de 100.000 habitantes se obtuvo 24.2 para caucásicos, 22.9 para afroamericanos, 19.6 para hispanos y 51.8 para orientales (23).

El Global Burden of Disease Study, son estimaciones y análisis de estudios sobre la Carga Global de Enfermedad (GBD 2015) que proporciona enlace esencial entre los objetivos de desarrollo para 2016-2030, siendo el estudio epidemiológico observacional más completo en todo el mundo hasta la fecha, donde se describe la mortalidad y morbilidad por enfermedades graves, lesiones y factores de riesgo para la salud a nivel mundial. Además examina las tendencias desde 1990 y hace comparaciones entre poblaciones permitiendo comprensión de los desafíos cambiantes de salud a los que nos enfrentamos, donde destaca el accidente vascular cerebral hemorrágico, donde entre 1990 y 2015 aumentó a nivel mundial en un 47%; en comparación con una reducción del 8% en la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico y una reducción del 38% en la mortalidad en los países de ingresos altos, los países de ingresos medios y bajos mostraron un aumento de la incidencia del 22% y una reducción de la mortalidad del 23% (24,25).

El accidente cerebral vascular hemorrágico se explica como una enfermedad que representa síntomas neurológicos súbitos causados por un sangrado espontáneo en el área del parénquima cerebral sin traumatismo y que son vinculados a hipertensión, angiopatía amiloide cerebral, malformación arteriovenosa, hemangioma cavernoso, enfermedad de moyamoya, tumor cerebral, trombosis venosa cerebral, aneurisma intracraneal, coagulopatía, etc. Para mayor comodidad de la práctica, las HIC a menudo se dividen dependiendo de su ubicación como supratentorial (lobular, putaminal o talámico) e infratentorial (pontino o cerebelar), lo que puede ser útil para el tratamiento del paciente.

S. H. Lee, en su libro "Stroke Revisited: Hemorrhagic stroke" no considera que la definición entre HIC relacionada con la hipertensión o angiopatía amiloidea cerebral, se denomina HIC "primaria" y, en consecuencia, las otras como HIC "secundarias"; sea apropiada porque la consideración fisiopatológica es limitada. Afirmando que estos conceptos no son válidos en base a la fisiopatología, presenta un nuevo sistema de clasificación para la HIC de la siguiente manera: 1. HIC relacionada con arteriosclerosis; 2. HIC relacionada con angiopatía amiloidea cerebral y; 3. HIC resultantes de otras causas específicas: malformaciones arteriovenosas, fístulas arteriovenosas, hemangioma cavernoso, enfermedad de Moyamoya, tumor cerebral, trombosis venosa cerebral, aneurisma intracraneal, coagulopatía, etc. (Figura 1) (19).

Figura 1. Clasificación de los accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos



Fuente: Stroke Revisited: Hemorrhagic stroke. Seung-Hoon. 2018 (19).

Así, la HIC relacionada con la arteriolosclerosis que generalmente es conocida como HIC hipertensiva; la arteriolosclerosis es una microangiopatía cerebral crónica que ocurre al penetrar en pequeñas arterias y vasos meníngeos encontrándose como hallazgo patológico directo que conduce a una hemorragia. Aunque la hipertensión, factor de riesgo más importante para este tipo de hemorragia, la arteriosclerosis puede inducirse por el envejecimiento, el tabaquismo y otros factores de riesgo, además de la hipertensión.

Existen cuatro tipos principales de arteriolosclerosis: lipohialinosis, microaneurisma, microateroma y necrosis fibrinoide. Entre estos, tanto la lipohialinosis como el microaneurisma son responsables de las hemorragias intracerebrales, pero la lipohialinosis se encuentra con más frecuencia como hallazgos patológicos en pacientes con HIC. Todos los hallazgos de la arteriolosclerosis también están estrechamente relacionados con las lesiones de la sustancia blanca (también conocida como leucoaraiosis) y las hemorragias (26). Lesiones similares se encuentran predominantemente en estructuras profundas cerebrales (ganglios basales y tálamo) donde existe una presión arterial mayor cerebral. La angiopatía amiloide cerebral causa la dilatación de los vasos y la fragmentación de la pared debido a la acumulación de proteína amiloide congófilica en arterias y arteriolas de tamaño pequeño y mediano ubicadas en la corteza y espacio leptomeníngeo circundante. En las hemorragias intracerebrales relacionadas con angiopatía amiloide se produce principalmente en la corteza parenquimal cerebral y cerebeloso debido a que estos hallazgos afectan principalmente a los vasos sanguíneos que la rodean. En las malformaciones o fistulas, el sangrado ocurre debido a una derivación de alto flujo en conexiones anómalas entre arterias y venas. En la enfermedad de moyamoya, la complicación del angiogénesis inducida por isquemia debido a la estenosis progresiva de las arterias carótidas internas distales puede causar HIC.

Factores de riesgo para hemorragias intracerebral

En las hemorragias intracerebrales, la enfermedad vascular subyacente puede ser un tumor, malformación vascular u otras anomalías macroscópicas. Sin embargo, en pacientes mayores de 55 años, la gran mayoría de los casos ocurre en presencia de enfermedad cerebral de vasos pequeños (26). Existen varias patologías, como degeneración prominente de capas de las arteriolas (media y muscular) y la necrosis

fibrinoide del subendotelio con microaneurismas y dilataciones focales. La HIC es rutinariamente clasificada según la región del cerebro en la que se produce: tálamo, ganglios basales, tronco encefálico, cerebelo (HIC profunda), o en la unión cortico-subcortical (HIC lobar). En estudios patológicos la ubicación de la HIC se correlaciona con frecuencia con diferentes enfermedades subyacentes de los vasos pequeños, así la arteriosclerosis lleva a una HIC no lobar debido a la ruptura de vasos dañados por una hipertensión no controlada, mientras la HIC lobar se asocia más a menudo con la angiopatía amiloide cerebral, trastorno degenerativo caracterizado por la deposición de β -amiloide en los capilares, arteriolas y arterias de tamaño pequeño y mediano en la corteza parenquimal, meninges y cerebelo(27). La angiopatía amiloide cerebral se vincula a una HIC esporádica, preferentemente lobar y afecta a personas mayores. Desde un punto de vista epidemiológico, la HIC relacionada con angiopatía amiloide cerebral se vincula con mayor riesgo de recurrencia que la HIC hipertensiva profunda (28).

Antecedentes familiares y genética

Desde un punto de vista epidemiológico genético, los síndromes de HIC pueden caracterizarse como familiares, con un patrón de transmisión hereditario fácilmente identificable dentro de familias con múltiples individuos afectados, o esporádicos, sin evidencia de herencia familiar (29).

- HIC familiar

Se han descrito múltiples síndromes familiares de HIC, presente solo en familias seleccionadas con fenotipos altamente consistentes y un claro patrón de herencia autosómica dominante (27,29). Estos síndromes generalmente reflejan un trastorno angiopático amiloideo familiar subyacente. Las formas angiopatía amiloidea cerebral familiar presentan manifestaciones clínicas más graves que las angiopatías amiloides cerebrales esporádicas y casi siempre se caracterizan por una edad más temprana de inicio, un curso clínico más grave y una edad más temprana de muerte (27). A diferencia de la angiopatía amiloide cerebral esporádica y hemorragia intracerebral por angiopatía amiloide, estas formas familiares son muy raras en la población general; de hecho, se presentan solo en familias seleccionadas y generalmente se transmiten como trastornos autosómicos dominantes. Desde una perspectiva clínica, tanto los angiopatías amiloides cerebrales esporádicos como los familiares a menudo

son responsables de un deterioro cognitivo sustancial, pero la HIC no es una característica consistente de todas las formas familiares. Diferentes individuos con la misma mutación pueden presentar fenotipos clínicos sustancialmente diferentes (pleiotropía). Ejemplo, familiar con mutación de Iowa (sustitución de asparato con asparagina en la posición 23) tenía antecedentes de HIC recurrente; en otra parentela, individuos presentados con demencia y leucoaraiosis, pero no HIC. Estos hallazgos sugieren que es posible que factores genéticos adicionales modifiquen el fuerte efecto de esta mutación (y otras mutaciones familiares de angiopatía amiloidea cerebral), aunque no parece que el gen APOE sea un factor así (30).

- **HIC aislada**

A pesar de numerosos síndromes familiares de HIC, la gran mayoría de los HIC en la población general se presenta como un evento aislado, sin historia familiar fuerte fácilmente identificable. Sin embargo, las herramientas modernas de epidemiología genética aclararon que los factores de riesgo genético ejercen un papel importante en el riesgo de HIC aislada. Investigadores estimaron la herencia de riesgo de HIC en un 44% (error estándar, 11%) (31). Si bien la precisión de tales estimaciones está limitada por los tamaños de muestras pequeñas disponibles, hasta ahora, estos resultados proporcionan evidencia convincente de una contribución sustancial de la variación genética al riesgo de HIC aislada. Para la HIC lobar aislada, los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E (APOE) desempeñan un papel primario en la determinación del riesgo genético. El factor de riesgo que representa la mayor proporción de casos de HIC lobar era posesión del alelo APOE $\epsilon 2$ o $\epsilon 4$, lo que resulta en un riesgo atribuible a la población del 29%(30). También sugieren que APOE $\epsilon 4$ también podría aumentar el riesgo de HIC profunda, aunque con un tamaño del efecto significativamente menor en comparación con el efecto en la HIC lobular (relacionada con CAA). Este hallazgo sugiere que múltiples mecanismos independientes de beta-amiloide podrían subyacer el impacto de APOE en la HIC, tanto lobular como profunda. Un análisis posterior del riesgo de recurrencia de ICH encontró que los portadores de APOE $\epsilon 4$ tenían un riesgo elevado de recurrencia profunda de ICH (cociente de riesgos 1,31; intervalo de confianza 95% 1,02–2,69) (32). Se descubrió que el colesterol LDL modula parte del efecto de la APOE sobre el riesgo profundo de HIC, apoyando aún más la hipótesis de que la APOE influye en el riesgo de HIC por mecanismos dependientes e independientes de beta-amiloide.

Raza

Estudios han identificado diferencias en la incidencia de HIC basadas en antecedentes de raza. En los Estados Unidos demostraron que los individuos afroamericanos tenían 1.4 veces más riesgo de hemorragia intracerebral. Es de destacar que, entre los 75 años o menos, el riesgo de hemorragia intracerebral entre estos fue 2,3 veces mayor que el de los caucásicos (intervalo de confianza del 95%, 1,5–3,6), mientras que el riesgo entre los 75 años o más fue una cuarta parte del de los caucásicos (intervalo de confianza del 95%, 0.1–0.8). Estas observaciones sugirieron efectos diferenciales en la raza en el riesgo de HIC según la etiología, ya que las hipertensivas son más comunes entre los individuos más jóvenes en comparación con las hemorragias relacionadas con amiloide (33). Un estudio confirma tasas más altas de incidencia de HIC para los afroamericanos (48.9/100.000 personas) frente a los caucásicos (26.6/100.000 personas). Las tasas de incidencia anual por 100,000 individuos afroamericanos en lóbulos, ganglios basales, tallos cerebrales y cerebelosos fueron 15.2, 25.7, 5.1 y 2.9, respectivamente, mientras que en caucásicos fueron 9.4, 13.0, 1.3 y 2.9. Como se esperaba, el mayor exceso de riesgo para la HIC entre afroamericanos se encontró entre las personas jóvenes y de mediana edad (35 a 54 años) del tronco cerebral (RR, 9,8; IC del 95%, 4,2–23,0) y ganglios basales (RR, 4.5; 3.0–6.8) (34).

En Estados Unidos sobre razas con HIC aclararon que tanto la hipertensión tratada como la no tratada ejercen un efecto mayor como factores de riesgo de HIC entre los afroamericanos e hispanos (en comparación con los blancos), independientemente de la ubicación de la HIC (35,36). También se ha encontrado que asiáticos corren el mayor riesgo de sufrir una HIC, lo que explica el hecho de que HIC representa aproximadamente el 10% de los accidentes cerebrovasculares en Europa y América del Norte, pero hasta el 18–24% de todos los ataques cerebrovasculares en Corea y Japón (37,38,39).

Sexo

Varios estudios realizados encontraron mayor incidencia de HIC entre los hombres. Informando relación en la incidencia de HIC de 3.73 (intervalo de confianza del 95%:

3.28 a 4.25) (40). Sin embargo, también se encuentra la evidencia publicada que no se encontró que fuera significativamente menor en mujeres que en hombres (41).

Hipertensión

Entre los factores de riesgo modificables, la hipertensión es posiblemente el más importante para el desarrollo de la HIC (42). Si bien las estimaciones varían, la mayoría de los estudios sugieren que al menos se duplique el riesgo de HIC asociada con la hipertensión. Como se esperaba, según la fisiopatología de la HIC conocida, la contribución de la presión arterial elevada al riesgo de HIC es mayor para la HIC no lobar que para la HIC lobar (43). Además, recientemente, la hipertensión se ha relacionado con el riesgo de recurrencia (28).

Edad avanzada

La edad avanzada ha sido constantemente considerada como factor de riesgo para HIC. Diversos estudios reportan riesgos relativos de incidencia aumentado en edades avanzadas por arriba de los 70 años, probablemente esto refleje la naturaleza crónica de la enfermedad de pequeños vasos cerebrales subyacentes en la mayoría de casos de HIC, es probable que la acumulación lenta pero constante de anomalías de los vasos pequeños (debido a la hipertensión crónica o AAC) aumente constantemente el riesgo de HIC con el tiempo, lo que resulta en un mayor riesgo con la edad avanzada. Además, es probable que la edad avanzada también refleje un mayor grado de severidad de la hipertensión y / o resistencia al tratamiento, en sí mismos factores de riesgo importantes para la HIC (40, 44, 45).

Consumo de alcohol

Existe asociación con la incidencia de HIC; la razón de probabilidad bruta para el consumo alto de alcohol fue de 3.36 (95% de intervalo de confianza 2.21–5.12) (40). Otros encontraron que el consumo elevado de alcohol (>2–4 bebidas/día) se asociaba con un riesgo moderadamente mayor de HIC. Además, el riesgo relativo de beber en exceso (>4 bebidas/día) fue de 1.67 (intervalo de confianza del 95% 1.25–2.23) (46). El consumo de alcohol raro y moderado se asoció conjuntamente con un menor riesgo de HIC. El consumo excesivo de alcohol se asoció de manera específica y sólida con el aumento del riesgo de HIC de ganglios basales (proporción de probabilidades 2.04), y los efectos son aún más perjudiciales entre los participantes negros e hispanos. La

fisiopatología que vincula la ingesta elevada de alcohol con un mayor riesgo de HIC sigue siendo solo parcialmente conocida. La mayoría de las hipótesis giraban en torno al consumo regular y/o considerable de alcohol, lo que daba como resultado un aumento de la presión arterial (especialmente presión arterial sistólica) y anomalías en coagulación (47,48).

Colesterol sérico

Varios estudios informaron una relación inversa entre el colesterol LDL con el riesgo de HIC, y los individuos que muestran niveles bajos están en mayor riesgo (49-54). Analizando la dosis-respuesta, el riesgo relativo resumido de accidente cerebrovascular hemorrágico para un incremento de 1mmol/L de colesterol total fue de 0,85 (IC95%: 0,80-0,91), para el colesterol HDL fue de 1,11 (IC 95% de 0,99 a 1,25), y para el colesterol LDL fue de 0,90 (IC 95% de 0,77 a 1,05). Mientras que el riesgo relativo combinado de hemorragia intracerebral fue de 1.17 (IC 95%, 1.02-1.35) para el colesterol HDL (52).

Enfermedad renal crónica

Se ha encontrado que la enfermedad renal crónica (ERC) como factor de riesgo para HIC (55). Estudios explican hallazgos, como la disfunción plaquetaria y propensión al sangrado en individuos con enfermedad renal crónica. Hallazgos respaldan la ERC con una mayor presencia y cantidad de sangrado microscópicos cerebrales entre los pacientes con HIC (56).

Índice de masa corporal

Los extremos del índice de masa corporal (IMC) se asocian con una mayor incidencia de HIC en varios estudios publicados. En este estudio, un IMC bajo (<18.5 kg/m²) y un IMC muy alto (>30.0kg/m²) se asociaron con un riesgo de HIC de ganglios basales (cociente de probabilidad 1.76 y 1.75, respectivamente, ambos p <0.05). Sin embargo, no se encontró efecto de asociación para ICH lobular. Los efectos biológicos relacionados con los extremos de peso afectan principalmente el subtipo hipertensivo de la enfermedad de los vasos pequeños cerebrales (33).

Fármacos

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los ISRS se asocia con riesgo de hemorragia en general, así como con hemorragia intracraneal, y específicamente con la hemorragia intracerebral. La HIC se asocia con el uso a los ISRS y es de destacar que, el uso de ISRS en combinación con anticoagulantes orales se vincula con un mayor riesgo de sangrado en comparación con los anticoagulantes orales solo. Se supone que estos hallazgos están relacionados con los efectos conocidos de los ISRS en la agregación plaquetaria y la trombogénesis (57).

- Fármacos simpaticomiméticos

Se han notificado asociaciones entre la HIC y fármacos simpaticomiméticos como la cocaína, la heroína, la anfetamina y la efedrina, especialmente en pacientes jóvenes (58). Los mecanismos biológicos que explican el accidente cerebrovascular inducido por la cocaína en general (y la HIC en particular) siguen sin estar claros. Una serie de factores contribuyentes que pueden estar involucrados son el vasoespasmo, la vasculitis cerebral, la agregación plaquetaria mejorada, el cardioembolismo y las oleadas hipertensivas asociadas con la autorregulación cerebral alterada (59). Varios estudios han reportado frecuentes anomalías angiográficas en pacientes jóvenes diagnosticados con HIC en el contexto del consumo de cocaína. Por lo tanto, se recomienda la arteriografía como parte de la evaluación de la mayoría de los pacientes jóvenes con HIC no traumática (60).

- Agentes anticoagulantes

La anticoagulación oral con warfarina incrementa el riesgo de HIC de dos a cinco veces, según la intensidad de la anticoagulación (61). Como resultado, se estima que la anticoagulación representa aproximadamente el 5% de todos los eventos HIC no traumáticos en los Estados Unidos anualmente. La incidencia de HIC vinculada a la warfarina se encuentra en aumento debido al aumento del uso de warfarina en pacientes adultos mayores (62). Múltiples estudios informaron que la combinación de warfarina con aspirina da como resultado una duplicación del riesgo de HIC, en comparación con la anticoagulación de warfarina de intensidad similar sola, lo que resulta en un aumento general de cinco a diez veces el riesgo en comparación con ningún tratamiento antitrombótico (63). La combinación de aspirina y los nuevos

anticoagulantes orales aumenta el riesgo de HIC dos veces, mientras que la combinación de nuevos anticoagulantes orales y la terapia antiplaquetaria dual (aspirina-clopidogrel) aumenta el riesgo de HIC de dos a tres veces más (64).

- Agentes antiplaquetarios

Se encontró que los agentes antiplaquetarios (principalmente aspirina y clopidogrel) tienen un pequeño riesgo incrementado absoluto de HIC primaria (65,66). La evidencia existente estima que la terapia antiplaquetaria doble (aspirina-clopidogrel) incrementa el riesgo de HIC en aproximadamente el doble comparando al uso solo de aspirina (0,4 frente al 0,2%) (67). Es de destacar que el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no parece aumentar el riesgo de HIC en estudios publicados (65).

Fisiopatología de la hemorragia intracerebral

La HIC primario, representa el 77–88% de los casos de HIC y es el resultado de una enfermedad cerebral esporádica relacionada con la vejez de vasos pequeños (22,68-71). El término enfermedad de los vasos pequeños se utiliza generalmente para describir todas las enfermedades que afectan a las arterias pequeñas, las arteriolas y los capilares que se encuentran en el parénquima cerebral o en los vasos meníngeos (25,73-75). Si bien se sugirió que puede ser posible visualizar patologías en estas pequeñas arterias con imágenes de resonancia cerebral con equipos de 7T, la imagen neurológica estándar utilizada en la práctica clínica todavía no permite la visualización directa de estos vasos. El término enfermedad de vasos pequeños no describe la patología de los vasos per se, sino que abarca todas las consecuencias de la patología de los vasos pequeños en el tejido parenquimatoso cerebral (76).

Las dos formas principales de enfermedad de vasos pequeños que están fuertemente asociadas con la HIC son la enfermedad hipertensiva de vasos pequeños y la angiopatía cerebral amiloide. La anatomopatología del hematoma ha demostrado que los cambios degenerativos de la pared vascular relacionados con la hipertensión a largo plazo son responsables de la rotura de las arterias perforantes profundas, que se manifiestan como una enfermedad hemorrágica hiperintensiva de pequeños vasos (68, 77,78).

La ruptura de estas arterias profundas con un diámetro entre 50 y 400µm es el mecanismo principal que crea a las HIC de ganglios basales y pontinas (68, 79). De manera similar, los depósitos amiloides extensos en las arterias de tamaño mediano de la corteza cerebral y las leptomeninges también puede conducir a cambios vasculopáticos (80,81).

Después de la ruptura del vaso, la HIC suele ser un suceso sintomático vinculado con un daño tisular considerable (65,66). Después de la extravasación de sangre durante la HIC, el tejido cerebral se somete a una lesión física asociada con un efecto de masa, pero también a una lesión química a través de la toxicidad del componente del plasma sanguíneo y el producto de la hemólisis (82-84).

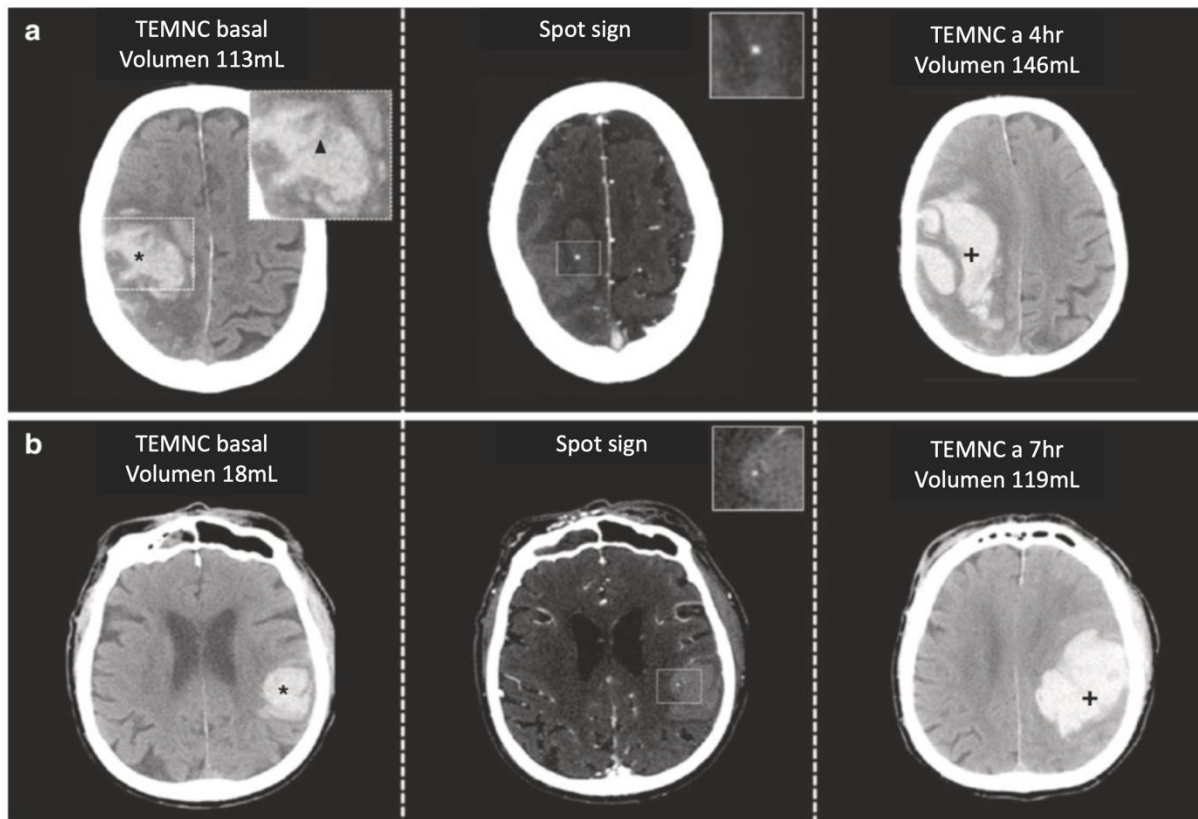
En los hematomas grandes (>100mL), el deterioro clínico y el mal pronóstico se desencadenan principalmente por la rápida acumulación de un gran volumen de sangre. Después de un umbral de >200mL, la capacidad de desplazamiento de este volumen en el cerebro se agota, lo que provoca un aumento de la presión intracraneal y daño celular y tisular (82, 85).

En hematomas más pequeños, el déficit neurológico se atribuye principalmente a la contribución de los productos derivados del hematoma tóxico, el estrés oxidativo y las respuestas proinflamatorias a la lesión cerebral secundaria (86-90). Los mecanismos de lesión cerebral secundaria duran varios días luego del inicio de los síntomas, creando así una ventana terapéutica potencialmente más amplia en comparación con el accidente cerebrovascular isquémico (84).

Las tomografías computarizadas en serie han sugerido que el volumen del hematoma aumenta durante varias horas después del inicio de la HIC, por la hemorragia activa, y puede estar vinculado al deterioro clínico. Las tomografías obtenidas 3 horas luego del inicio de los síntomas, y luego se repitieron 1 y 20 horas más tarde. La expansión de la HIC, definida cuando existe más del 33% de aumento de volumen, se detectó en 26% de los pacientes. Otros 12% de los pacientes tuvo una expansión entre 1 y 20 horas, después del inicio sintomatológico. El crecimiento del hematoma entre las imágenes iniciales y las posteriores a una hora se asocia significativamente con el deterioro clínico. La presencia de pequeños focos de extravasación durante la

angiografía no solo se ha asociado con la expansión del hematoma, sino que también se ha informado que es un predictor independiente de discapacidad y morbimortalidad a los tres meses. Esta evidencia sugiere que el aumento del hematoma es un factor importante en el resultado clínico en pacientes con HIC (Figura 2) (19,82,91-92).

Figura 2. Ejemplo de expansión de hematoma intracerebral y *spot sign*



Fuente: Stroke Revisited: Hemorrhagic stroke. Seung-Hoon. 2018. (19)

Se ha informado sistemáticamente que el *spot sign* es un marcador para identificar a las personas con riesgo de crecimiento del hematoma. Pacientes con HIC son sometidos a una angiografía por tomografía computarizada, el 56% presentaba *spot sign* y siendo asociado con un mayor riesgo de aumento del hematoma. En el PREDICT (que predice el crecimiento y el resultado del hematoma en la HIC con un bolo de contraste), una cohorte prospectiva multicéntrica, el 30% de los pacientes (81/268) que se presentaron dentro de las 6hrs del inicio de los síntomas fueron positivos. En pacientes con aumento de hematoma, el *spot sign* tiene sensibilidad del

51% y una especificidad de 85%. El valor predictivo positivo y negativo fueron 61% y 78% respectivamente.

También se ha demostrado que las hipodensidades en tomografía computarizada sin contraste (Figura 2a) están asociadas con aumento del hematoma y el resultado funcional en pacientes con HIC (93,94). En el “modelo de avalancha” del desarrollo y crecimiento de la HIC, la ruptura inicial y el sangrado asociado de un vaso desencadenan rupturas secundarias de los vasos circundantes (68,95). A diferencia de la lesión primaria inmediata relacionada con la formación de hematoma, la lesión secundaria de la HIC puede resultar de la potenciación de las cascadas paralelas que resultan en la activación de microglia y astrocitos, edema perilesional y muerte neuronal (96-102). El edema perilesional aparece a las pocas horas de la retracción del coágulo y la liberación de proteínas plasmáticas en la materia blanca circundante (90, 103-107).

Luego la formación tardía de la trombina contribuye directamente a la toxicidad neural o indirectamente a través del daño a la barrera hematoencefálica con empeoramiento posterior del edema vasogénico (96, 98, 108). Después de tres a siete días, se produce un edema perilesional máximo que se corresponde con la lisis de los glóbulos rojos. La lisis de la sangre puede ocurrir hasta siete días después de la HIC y generalmente es secundaria a la cascada del complemento.

Se cree que los productos de degradación del hem contribuyen al estrés oxidativo, la formación de edemas y la muerte neuronal que contribuyen a la lesión secundaria luego de la HIC. También se ha informado que los niveles plasmáticos elevados de moléculas proinflamatorias, como glutamato, citoquinas y moléculas de adhesión, dentro de las 24h posteriores al inicio de la HIC se correlacionan con la magnitud del edema cerebral perihematomal posterior. La función de la isquemia cerebral en la lesión cerebral relacionada con la HIC sigue sin estar claro. Los hematomas grandes causan un aumento de la presión intracraneal y, en consecuencia, pueden reducir el flujo sanguíneo cerebral (84, 90, 102).

2.3 Definiciones de términos básicos

Spot sign: Signo definido como realce del contraste unifocal o multifocal dentro de una hemorragia intracerebral espontánea visible en angiotomografía cerebral o tomografía craneal post angiotomografía.

Spot sign score: Escala predictora de aumento de volumen del hematoma intracerebral en pacientes con hemorragia intracerebral espontánea.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El *spot sign* en las hemorragias intracerebrales espontáneas tiene valor predictivo positivo suficiente para poder predecir el riesgo de aumento de volumen de estos, que puede tener implicancias en el manejo médico quirúrgico y pronóstico de los pacientes en el Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis Nicasio Sáenz de 2016 a 2018.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Dimensiones	Medios de verificaciones
Hemorragia intracerebral espontánea	Hemorragia súbita y espontáneamente por ruptura de un vaso sanguíneo dentro del cerebro. Sangrado que se acumula en el parénquima cerebral causando una repentina hipertensión endocraneana.	Cualitativa	Tomografía cerebral	Nominal	Hiperdensidad = (+) Hipo o isodensidad = (-)	Ficha de evaluación
<i>Spot sign</i>	Extravasación activa del contraste en el interior de una hemorragia intracerebral espontáneo y que se visualiza en la angiogramografía cerebral y/o tomografía de cráneo contrastada tras la administración de contraste endovenoso	Cualitativa	Angiotomografía cerebral Tomografía cerebral tardía postcontraste	Nominal	Positivo = (+) Negativo = (-)	Ficha de evaluación
Spot sign score	Escala validada para graduar el riesgo de crecimiento precoz del hematoma intracerebral	Cualitativa	Tomografía cerebral contrastada	Ordinal	Densidad máxima Unidades Hounsfield (UH): < 180UH = 0 punto ≥ 180UH = 1 punto	Ficha de evaluación

					<p>Tamaño máximo "spot sign":</p> <p>< 5mm = 0 punto</p> <p>≥ 5mm = 1 punto</p> <p>Número de "spot sign":</p> <p>1 ó 2 = 1 punto</p> <p>3 ó más = 2 puntos</p> <p>Crecimiento precoz:</p> <p>0-2 = Menor riesgo</p> <p>3-4 = Mayor riesgo</p>	
--	--	--	--	--	--	--

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Cuantitativa analítico, prospectivo, observacional y de longitud cohorte.

La investigación es de enfoque cuantitativa, porque el resultado principal se expresará en forma numérica (p); de alcance descriptivo, por que la información será recolectada sin cambiar el entorno (manipulación); de naturaleza observacional longitudinal, pues las variables serán medidas dos veces, al momento de la toma del diagnóstico y otra en un segundo momento evolutivo para definir lo que ocurrió con el paciente a los 90 días del diagnóstico; prospectiva, porque la data se obtendrá después de la aprobación del proyecto.

4.2 Diseño muestral

La población estará constituida por los pacientes que ingresan al servicio de emergencia del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú “Luis Nicasio Sáenz” que son diagnosticados con hemorragia intracerebral espontánea. Será una muestra no paramétrica por conveniencia. Se espera poder captar 30 pacientes.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con hemorragia intracerebral espontánea, entre las edades de 18 años a más.

Criterios de exclusión

- Pacientes con hemorragia intracerebral traumática.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Para detectar a los pacientes con hemorragias intracerebrales espontáneas se realizará al ingreso al Servicio de Emergencia pruebas imagenológicas que consistirán en tomografía cerebral simple, angiotomografía cerebral y tomografía cerebral luego de 3 minutos de haber infundido contraste.

Además, se utilizará la recolección de datos por medio de una ficha que constará con 23 preguntas que evalúan diferentes datos, la misma que se anexa al final del trabajo.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Todas las fichas obtenidas serán procesadas en hoja excel y en el software SPSS V21, se realizará la medición del valor predictivo como prueba diagnóstica de eficacia, midiendo las probabilidades del resultado, obteniendo índices que evalúan el comportamiento de la prueba diagnóstica en la población con una determinada proporción de enfermos, por lo que se obtendrá la relevancia de la sensibilidad y especificidad del *spot sign*.

Para la realización del análisis de los resultados se hará en tablas, cuadros y gráficos de estadística descriptiva, así como cada variable será caracterizada con distribuidores de frecuencia para variables cualitativas y estadísticos de tendencia central tales como la media y la mediana, y estadísticos de variabilidad tales como desviación estándar para variables cuantitativas continuas.

Para variables cuantitativas la media y desviación estándar si presentan distribución normal y la mediana con el rango intercuartilico asociado si la distribución no se ajustaba a la normalidad.

Se considerará como estadísticamente significativo un valor $p \leq 0,05$. Aquellos factores considerados como influyentes en las variables resultado mencionadas fueron analizadas mediante regresión logística multivariante para la determinación del grado de influencia de las mismas tomadas en conjunto, considerándose como resultado estadísticamente significativo un valor $p \leq 0,05$.

4.5 Aspectos éticos

Los momentos de cuidado ético al recoger los datos, se informará a los pacientes y/o familiares que se trata de una investigación científica. No se les hará promesas de intervención en el pronóstico ni recompensa ninguna.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	Meses (semanas)																											
	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio							
Revisión de historias clínicas	■	■	■	■																								
Recolección de datos					■	■	■	■																				
Análisis e interpretación									■	■	■	■																
Conclusión y recomendaciones													■	■	■	■												
Elaboración del informe																	■	■	■	■	■							
Presentación																									■	■		

PRESUPUESTO

CONCEPTO	MONTO ESTIMADO (SOLES)
Material de escritorio	200.00
Soporte especializado	300.00
Anillado del trabajo	50.00
Transcripción	300.00
Impresiones	300.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	500.00
TOTAL	1950.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Wada R, Aviv R, Fox A, Sahlas D, Gladstone D, Tomlinson G, Symons S. CT Angiography “Spot Sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. Toronto. Stroke 2007; 38:1257-1262.
2. Thompson A, Kosior J, Gladstone D, Hopyan J, Symons S, Romero F, Dzialowski I, Roy J, Demchuk A, Aviv R. Defining the CT angiography “spot sign” in primary intracerebral hemorrhage. Can. J. Neurol. Sci. 2009; 36: 456-461.
3. Delgado-Almandoz J, Yoo A, Stone M, Schaefer P, Oleink A, Brouwers B, Goldstein J, Rosand J, Lev M, Gonzalez G, Romero J. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. Massachusetts. Stroke 2010; 41:54-60.
4. Ederies A, Demchuk A, Chia T, Gladstone D, Dowlatshahi D, BenDavit G, Wong K, Symons S, Aviv R. Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients. Toronto. Stroke 2009;40:1672-1676.
5. Barras C, Tress B, Christensen S, MacGregor L, Collins M, Desmond P, Skolnick B, Mayer S, Broderick J, Diringier M, Steiner T, Davis S. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. Australia. Stroke. 2009; 40:1325-1331.
6. Demchuk A, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina C, Silva Y, Dzialowski I, Kobayashi A, Boulanger JM, Lum C, Gubitz G, Padma V, Roy J, Kase C, Kosior J, Bhatia R, Tymchuk S, Subramaniam, Gladstone D, Hill M, Aviv R. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study, Calgary. Lancet Neurology 2012; 11:307-14.
7. Huynh T, Demchuk A, Dowlatshahi D, Gladstone D, Krischek O, Kiss A, Hill M, Silva Y, Czlonkowska A, Lum C, Boulanger J, Gubitz G, Bhatia R, Padma V, Roy J, Kase C, Aviv R. Spot sign number is the most important spot sign characteristic for predicting hematoma expansion using first-pass computed tomography angiography: Analysis from the PREDICT study. Toronto. Stroke. 2013; 44:972-977.

8. Koculym A, Huynh T, Jakubovic R, Zhang L, Aviv R. CT perfusion spot sign improves sensitivity for prediction of outcome compared with CTA and postcontrast CT. *American Journal of Neuroradiology*. 2013; 34:965-970.
9. Orito K, Hirohata M, Nakamura Y, Takeshige N, Aoki T, Hattori G, Sakata K, Abe T, Uchiyama Y, Sakamoto T, Morioka M. Leakage sign for primary intracerebral hemorrhage: A novel predictor of hematoma growth. *Toronto. Stroke*; 2016; 47:958-963.
10. Liu R, Gong JP, Zhu JT, Zhang W, Cai W, Qiao F, Shen JK. Predictor measures on CT for hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage, Suzhou, *Chinese Medical Association* 2016, 96(9):720-723.
11. Dowlatshahi D, Brouwers B, Demchuk A, Hill M, Aviv R, Ufholz LA, Reaume M, Wintermark M, Hemphill C, Murai Y, Wang Y, Zhao X, Wang Y, Li N, Sorimachi T, Matsumae M, Steiner T, Rizos T, Greenberg S, Romero J, Rosand J, Goldstein J, Sharma M. Predicting intracerebral hemorrhage growth with the spot sign: The effect of onset-to-scan time. *Ontario. Stroke* 2016; 47:695-700.
12. Qi L, Zhang G, Huang YJ, Dong MX, Lv FJ, Wei X, Chen JJ, Zhang LJ, Qin XY, Xie P. Blend sign on computed tomography. Novel and reliable predictor for early hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *China. Stroke*. 2015; 46:2119-2123.
13. Qi L, Zhang G, Xiong X, Wang XC, Yang WS, Li KW, Wei X, Xie P. Black hole sign: novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *China. Stroke*. 2016; 47:1777-81.
14. Qi L, Liu QJ, Yang WS, Wang XC, Zhao LB, Xiong X, Li R, Cao D, Zhu D, Wei X, Xie P. Island sign: an imaging predictor for early hematoma expansion and poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *China. Stroke*. 2017; 48:3019-3025.
15. Huang YW, Yang MF. Combining investigation of imaging markers (island sign and blend sign) and clinical factors in predicting hematoma expansion of intracerebral hemorrhage in the basal ganglia. *China. World Neurosurgery*, 2018: 120:e1000-e1010.
16. Chen S, Zhao B, Wang W, Shi L, Reis C, Zhang J. Predictors of hematoma expansion predictors after intracerebral hemorrhage. *China. Oncotarget*. 2017; 8(51):89348-89363.

17. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn , Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Leeds. Lancet* 1991; 337:1521-1526.
18. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Iowa. Stroke Journal.* 1993; 24:35-41.
19. Seung-Hoon Lee. *Stroke Revisited: Hemorrhagic stroke.* Springer. Singapore. 2018.
20. Flint AC, Roebken A, Singh V. Primary intraventricular hemorrhage: yield of diagnostic angiography and clinical outcome. *Neurocrit Care.* 2008; 8(3):330–6.
21. Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Neuroimaging in intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014; 45(3):903-908.
22. Qureshi A, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001; 344(19):1450-60.
23. 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):167–76.
24. 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. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study. *Glob Heart.* 2014; 9(1):101-6.
25. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. The Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017. 16(11):887-897.
26. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7):689-701.
27. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol.* 2011; 7(1):1-9.
28. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, Greenberg SM, Viswanatham A, Rosand J. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015; 314(9):904-12.

29. Rost NS, Greenberg SM, Rosand J. The genetic architecture of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008; 39:2166-73.
30. Woo D, Sekar P, Chakraborty R, Haverbusch MA, Flaherty ML, Kissela BM, Kleindorfer D, Schneider A, Kleindorfer D, Schneider A, Khoury J, Sauerbeck LR, Broderick JP. Genetic epidemiology of intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc*. 2005; 14:239-43.
31. Devan WJ, Falcone GJ, Anderson CD, Jagiella JM, Schmidt H, et al. Heritability estimates identify a substantial genetic contribution to risk and outcome of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013; 44(6):1578-83.
32. Raffeld MR, Biffi A, Battey TW, Ayres AM, Viswanathan A, Greenberg SM, Rosand J, Anderson CD. APOE ϵ 4 and lipid levels affect risk of recurrent nonlobar intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015; 85(4):349-56.
33. Poon MT, Bell SM, Al-Shahi Salman R. Epidemiology of intracerebral haemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 2015; 37:1-12.
34. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, Moomaw CJ, Schneider A, Kissela B, Kleindorfer D, Broderick JP. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005; 36(5):934-7.
35. Woo D, Rosand J, Kidwell C, McCauley JL, Brown MW, et al. The ethnic/racial variations of intracerebral hemorrhage (ERICH) study protocol. *Stroke*. 2013; 44(10):e120-5.
36. Walsh KB, Woo D, Sekar P, Osborne J, Moomaw CJ, Langefeld CD, Adeoye O. Untreated hypertension: a powerful risk factor for lobar and nonlobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and hispanics. *Circulation*. 2016; 134(19):1444-52.
37. Hong KS, Bang OY, Kang DW, Yu KH, Lee Js, Heo JH, Kwon SU, Oh CW, Lee BC, Kim JS, Yoon BW. Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke. *J Stroke*. 2013; 15(1):2-20.
38. Toyoda K. Epidemiology and registry studies of stroke in Japan. *J Stroke*. 2013; 15(1):21-6.
39. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(10):e146-e603.

40. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003; 34(8):2060-5.
41. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van del 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):167-76.
42. Zia E, Pessah-Rasmussen H, Khan FA, Norrving B, Berglund G, Engstrom G. Risk factors for primary intracerebral hemorrhage: a population-based nested case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21(1-2):18-25.
43. Martini SR, Flaherty ML, Brown WM, Haverbusch M, Sauerbeck LR, Kissela BM, Kleindorfer DO, Moomaw CJ, Broderick JP, Langefeld CD, Woo D. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location. *Neurology*. 2012; 79(23):2275-82.
44. Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers PJ, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015; 85(15):1318-24.
45. Lionakis N, Mendrinos D, Sanidas E, Favatas G, Georgopoulou M. Hypertension in the elderly. *World J Cardiol*. 2012; 4(5):135-47.
46. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016; 14(1):178.
47. Xin X, He J, Frontini MG, eOgden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001; 38(5):1112-7.
48. Gorelick PB, Kelly MA. Alcohol as a risk factor for stroke. *Heart Dis Stroke*. 1992; 1(5):255-8.
49. Thrift AG, Mcneil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne risk factor study (MERFS) group. *Stroke*. 1996; 27(11):2020-5.
50. Giroud M, Creisson E, Fayolle H, André N, Becker F, Martin D, Dumas R. Risk factors for primary cerebral hemorrhage: a population-based study--the stroke registry of Dijon. *Neuroepidemiology*. 1995; 14(1):20-26.

51. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxton AJ, Sidney S. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? *Stroke*. 1996; 27(11):1993-8.
52. Valappil AV, Chaudhary NV, Praveenkumar R, Gopalakrishnan B, Girija AS. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012; 15(1):19-22.
53. Yano K, Reed DM, Maclean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu heart program. *Stroke*. 1989; 20(11):1460-5.
54. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013; 44(7):1833-9.
55. 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. *Stroke*. 2007; 38(12):3127-32.
56. Ovbiagele B, Wing JJ, Menon RS, et al. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013; 44:2409–13.
57. Hoirsch-Clapauch S, Nardi AE, Gris JC, Brenner B. Are the antiplatelet and profibrinolytic properties of selective serotonin-reuptake inhibitors relevant to their brain effects? *Thromb Res*. 2014; 134:11-16.
58. Martin-Schild S, Albright KC, Barreto AD, Philip M, Grotta JC, Savitz SI. Intracerebral hemorrhage in cocaine users. *Stroke*. 2010; 41(4):680-4.
59. Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J*. 2007; 83(980):389-394.
60. McEvoy AW, Kitchen ND, Thomas DG. Intracerebral haemorrhage and drug abuse in young adults. *Brit J Neurosurg*. 2000; 14(5):449-54.
61. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004; 164(8):880-4.
62. Steiner T, Rosand J, Dringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practice and unresolved questions. *Stroke*. 2006; 37(1):256-62.
63. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-

- antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2004; 35(10):2362-2367.
64. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *J Stroke*. 2017; 19:3-10.
65. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12):857-867.
66. Gorelick PB. Combining aspirin with oral anticoagulant therapy: is this a safe and effective practice in patients with atrial fibrillation? *Stroke*. 2007; 38(5):1652-1654.
67. 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):2066-78.
68. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1971; 30(3):536-550.
69. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Hier DB. The stroke data bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988; 19(5):547-554.
70. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Kistker JP, Pessin MS, Bleich HL. The Harvard cooperative stroke registry: a prospective registry. *Neurology*. 1978; 28:754-62.
71. Béjot Y, Cordonnier C, Durier J, Aboa-Eboulé C, Rouaud O, Giroud M. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain*. 2013; 136(Pt2):658-664.
72. Okazaki H, Reagan TJ, Campbell RJ. Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *Mayo Clin Proc*. 1979; 54(1):22-31.
73. Greenberg SM. Small vessels, big problems. *N Engl J Med*. 2006; 354(14):1451-1453.
74. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5):483-497.
75. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, Viswanathan A, Greenberg SM. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017; 140(7):1829-1850.
76. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration.

- Lancet Neurol. 2013; 12:822-38.
77. Dinsdale HB. Spontaneous hemorrhage in the posterior fossa: a study of primary cerebellar and pontine hemorrhages with observations on their pathogenesis. Arch Neurol. 1964; 10:200-217.
 78. Takebayashi S, Kaneko M. Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. Stroke. 1983; 14(1):28–36.
 79. Rosser RW. Observations on intracerebral aneurysms. Brain. 1963; 86:425-442.
 80. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, Ropper AH, Bird ED, Richardson EP Jr. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. Ann Neurol. 1991; 30(5):637-649.
 81. McCarron MO, Nicoll JA, Stewart J, Ironside JW, Sibers MJ, Love S, Bone I. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. Interaction of APOE epsilon 2 with putative clinical risk factors. Stroke. 1999; 30(8):1643-1646.
 82. 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.
 83. Felberg RA, Grotta JC, Shirzadi AL, Strong R, Narayana P, Hill-Felberg SJ, Aronowski J. Cell death in experimental intracerebral hemorrhage: the “black hole” model of hemorrhagic damage. Ann Neurol. 2002; 51(4):517-524.
 84. Wang J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage. Prog Neurobiol. 2010; 92(4):463-477.
 85. Tsunoda A, Mitsuoka H, Bandai H, Endo T, Arai H, Sato K. Intracranial cerebrospinal fluid measurement studies in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus, secondary normal pressure hydrocephalus, and brain atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73(5):552-5.
 86. Castillo J, Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Pumar JM, Leira R, Silva Y, Montaner J, Kase CS. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2002. 58(4):624–629.
 87. Morotti A, Phuah C-L, Anderson CD, Jessel MJ, Schwab K, Ayres AM, Pezzini A, Padovani A, Gurol ME, Viswanathan A, Greenberg SM, Goldstein JN, Rosand J. Leukocyte count and intracerebral hemorrhage expansion. Stroke. 2016; 47:1473–8.

88. Mayne M, Fotheringham J, Yan HJ, Power C, Del Bigio MR, Peeling J, Geiger JD. Adenosine A2A receptor activation reduces proinflammatory events and decreases cell death following intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2001; 49(6):727-735.
89. Hernandez-Guillamon M, Martinez-Saez E, Delgado P, Domingues-montanari S, Boada C, Penalba A, Boada M, Pagola J, Maisterra O, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Rovira A, Alvarez-Sabin J, Ortega-Aznar A, Montaner J. MMP-2/MMP-9 plasma level and brain expression in cerebral amyloid angiopathy-associated hemorrhagic stroke. *Brain Pathol.* 2012; 22:133-141.
90. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2012; 11:720-731.
91. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbecj L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997; 28(1):1–5.
92. 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(2):889-894.
93. Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, Charidimou A, Jessel MJ, Auriel E, Pontes-Neto O, Ayres A, Vashkevich A, Schwab KM, Rosand J, Viswanathan A, Gurol ME, Greenberg SM, Goldstein JN. Association between hypodensities detected by computed tomography and hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol.* 2016; 73(8):961–8.
94. Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, Charidimous A, Jessel MJ, Auriel E, Pontes-Neto, Ayres A, Vashkevich A, Schwab KM, Rosand J, Viswanathan A, Gurol ME, Greenberg SM, Goldstein JN. Noncontrast computed tomography hypodensities predict poor outcome in intracerebral hemorrhage patients. *Stroke.* 2016; 47(10):2511-2516.
95. Fisher CM. Hypertensive cerebral hemorrhage. Demonstration of the source of bleeding. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 62:104–7.
96. Wang J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage. *Prog Neurobiol.* 2010; 92(4):463-477.
97. Mayne M, Fotheringham J, Yan H-J, Power C, Del Bigio MR, Peeling J, Geiger JD. Adenosine A2A receptor activation reduces proinflammatory events and

- decreases cell death following intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2001; 49(6):727-735.
98. Masada T, Hua Y, Xi G, Yang GY, Hoff JT, Keep RF. Attenuation of intracerebral hemorrhage and thrombin-induced brain edema by overexpression of interleukin-1 receptor antagonist. *J Neurosurg.* 2001; 95(4):680-686.
99. Power C, Henry S, Del Bigio MR, Larsen PH, Corbett D, Imai Y, Yong VW, Peeling J. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases. *Ann Neurol.* 2003; 53(6):731-742.
100. Rynkowski MA, Kim GH, Garrett MC, Zacharia BE, Otten ML, Sosunov SA, Komotar RJ, Hassid BG, Ducruet AF, Lambris JD, Connolly ES. C3a receptor antagonist attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29(1):98-107.
101. Zhao X, Sun G, Zhang J, Strong R, Song W, Gonzales N, Grotta JC, Aronowski J. Hematoma resolution as a target for intracerebral hemorrhage treatment: role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma in microglia/macrophages. *Ann Neurol.* 2007; 61(14):352-362.
102. Wang J, Doré S. Heme oxygenase-1 exacerbates early brain injury after intracerebral haemorrhage. *Brain.* 2007; 130:1643-1652.
103. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE, Broderick JP, Brott TG. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematoma white matter. *Stroke.* 1996; 27:490-497.
104. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *J Neurosurg.* 1998; 89(6):991-996.
105. Abilleira S, Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Castillo J, Alvarez-Sabin J. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 99:65–70.
106. Alvarez-Sabín J, Delgado P, Abilleira S, Molina CA, Arenillas J, Santamarina E, Quintana M, Monasterio J, Montaner J.. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome. *Stroke.* 2004; 35:1316-1322.
107. Mehdiratta M, Kumar S, Hackney D, eSchlaug G, Selim M. Association between serum ferritin level and perihematoma edema volume in patients with

- spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008; 39:1165-1170.
108. Xue M, Hollenberg MD, Yong VW. Combination of thrombin and matrix metalloproteinase-9 exacerbates neurotoxicity in cell culture and intracerebral hemorrhage in mice. *J Neurosci*. 2006; 26(40):10281-10291.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

TÍTULO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	METODOLOGÍA	HIPÓTESIS	POBLACIÓN	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
VALOR PREDICTIVO DEL SPOT SIGN EN LAS HEMORRAGIAS INTRACEREBRALES ESPONTÁNEAS HOSPITAL NACIONAL DE LA POLICIA NACIONAL DEL PERÚ LUIS NICASIO SÁENZ 2016-2018	¿Cuál es el valor predictivo del spot sign en las hemorragias intracerebrales espontáneas en el Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis Nicasio Sáenz de 2016 a 2018?	<p>General</p> <p>Determinar el valor predictivo del spot sign en las hemorragias intracerebrales espontáneas en el Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis Nicasio Sáenz del 2016 al 2018.</p> <p>Específicos</p> <p>Identificar las características sociodemográficas de la población a estudiar con hemorragia intracerebral espontánea.</p> <p>Identificar las características clínicas de la hemorragia intracerebral espontánea al momento de admisión a emergencia.</p> <p>Identificar las características radiológicas de la hemorragia intracerebral espontánea al momento de</p>	Cuantitativa Analítico Prospectivo Observacional Longitudinal cohorte	El <i>spot sign</i> en las hemorragias intracerebrales espontáneas tiene valor predictivo positivo suficiente para poder predecir el riesgo de aumento de volumen de estos, que puede tener implicancias en el manejo médico quirúrgico y pronóstico de los pacientes en el Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis Nicasio Sáenz del 2016 al 2018.	Población estará constituida por los pacientes que ingresan al Servicio de emergencia del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú "Luis Nicasio Sáenz" que son diagnosticados con hemorragia intracerebral espontánea. Será una muestra no paramétrica por conveniencia. Se espera poder captar 30 pacientes.	Ficha de recolección Historia clínica

		<p>admisión a emergencia.</p> <p>Describir la terapéutica indicada a los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea.</p> <p>Establecer la utilidad del "spot sign" en la hemorragia intracerebral espontánea durante las primeras 24 horas del evento.</p>				
--	--	---	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

Nº: _____

HC: _____

1. Edad: _____

2. Sexo: Masculino:___ Femenino:___

3. Ocupación: _____

4. Procedencia: _____

5. Antecedentes: _____

6. Fecha y hora del evento inicial: _____

7. Tiempo de llegada entre inicio de evento y atención em emergencia: _____

8. Síntomas: _____

9. Signos

Escala de Glasgow: _____

Pupilas: _____

Rigidez de nuca: _____

Signos motores: _____

10. Diagnóstico de ingreso _____

11. Terapéutica inicial: _____

12. Tomografía cerebral sin contraste: _____

13. Lesión ocupante de espacio: Volumen: _____ Ubicación: _____

Hemorragia intraventricular: _____ Desviación de línea media: _____

Cisternas de la base: _____

14. Angiotomografía: Etiología: Aneurisma:___ MAV:___ Otros: _____

15. Spot Sign: Positivo:___ Negativo:___ 16. Spot Sign Score: _____

17. Destino hospitalario: Neurocirugía:___ UCI: ___ Neurología: ___ SOP: ___

18. Tratamiento médico recibido: _____

19. Tratamiento quirúrgico recibido: _____

20. Complicaciones: _____

21. Tiempo de hospitalización: _____

22. Evolución clínica: Favorable:___ Desfavorable:___ Fallecido:___

23. Escala de Rankin modificada: 0:___ 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___