

GUÍA NEUROLÓGICA 8

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

CAPÍTULO 11

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA: ASPECTOS ÚTILES EN LA PRACTICA DIARIA

JORGE RESTREPO

NEURÓLOGO CLÍNICO

GRUPO NEUROVASCULAR - HOSPITAL SANTA CLARA

PROFESOR UNIVERSIDAD EL BOSQUE - U DE LA SABANA

BOGOTÁ, COLOMBIA

CORRESPONDENCIA

e-mail: jare7000@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La Hemorragia intracerebral espontánea (HICE) hace referencia a la extravasación de sangre al parénquima neuronal por ruptura de una arteria cerebral, como consecuencia de la elevación incontrolada de las cifras de presión arterial, de la sobreanticoagulación y de alteraciones en la coagulación sanguínea entre otras. Corresponde al 10 o 15 por ciento de todas las formas de enfermedades cerebrovasculares (ECV) y es la responsable de tasas de mortalidad y discapacidad muy elevadas en las que solo el 38 por ciento de pacientes sobreviven el primer año.

En la presente revisión no haremos referencia a los casos por hemorragia subaracnoidea o secundaria a trauma craneoencefálico y enfatizaremos los tópicos relacionados en especial con la hemorragia de origen hipertensivo ya que ofrece algunos retos desde el punto de vista de manejo y de algunas consideraciones éticas con respecto al pronóstico funcional y vital. La clasificación de la hemorragia cerebral no ha variado y se relaciona con la hipertensión arterial, la angiopatía amiloidea, las discrasias sanguíneas y como efecto de anticoagulación; sin embargo y teniendo en cuenta que la HICE hipertensiva corresponde al 75 por ciento del total de los casos espontáneos, haremos énfasis en ella.

A pesar de los avances en el diagnóstico y estabilización del paciente los tratamientos efectivos siguen siendo objeto de debate y actualmente no existe un manejo claro y definitivo que rompa con la historia natural de la enfermedad; aun la hipertensión arterial sigue siendo el principal factor de riesgo, y en la presente revisión se hará énfasis en los factores predictores asociados a la mortalidad y se presentarán las revisiones actualizadas acerca del manejo quirúrgico y el uso de Factor VIIa.

ALGUNAS CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

La HICE sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad global por enfermedades cerebrovasculares, y de acuerdo a los estudios de Oxfordshire su mortalidad se acerca al 30 por ciento en el primer mes y 60 por ciento al primer año, y solo el 20 por ciento de los pacientes logran superar la discapacidad. Los datos de prevalencia e incidencia son variados y se relaciona en especial con la presencia de HTA, edad avanzada y raza.

Las investigaciones epidemiológicas específicas sobre aspectos diversos de las enfermedades cerebrovasculares en Colombia y los subtipos de ACV son casi inexistentes aunque en el Estudio Neuroepidemiológico Nacional de 1996 (Ministerio de Protección Social) se encontraron 300 casos por 100 mil habitantes de enfermedad cerebrovascular (ECV), aunque no se hizo un estudio por subtipos y no se informaron los casos correspondientes a HICE.

En el Hospital Santa Clara de Bogotá la HICE corresponde al 18 por ciento de la enfermedad cerebrovascular y el impacto sobre la mortalidad y la discapacidad sigue siendo muy alto. En otras regiones de Latinoamérica como en el Ecuador en 1993 Del Brutto y colaboradores encontraron que la HICE correspondió al 37 por ciento de casos investigados.

Recientemente en México Ruiz-Sandoval ha informado cifras de incidencia para HICE de 32 por cien mil, que se localizó principalmente en la región ganglionar siendo el putamen el más frecuente con un 64 por ciento del total, otro factor informado por los autores es que el volumen del hematoma estuvo con mayor frecuencia entre 30 y 60 cc.

De otro lado en la Isla de Cuba la incidencia para el año 2000 fue de 54,2 por cien mil habitantes, 90 por ciento de los pacientes sufrían de HTA y el 50 por ciento tenían el habito de fumar; los autores además informan el fenómeno de “Meteoro labilidad” ya que la mayor incidencia de casos se presentó en las épocas de paso de huracanes y ciclones por la isla; llama la atención la alta mortalidad en esta serie que llegó al 64 por ciento. En Argentina, Brasil y Chile la proporción de casos de HICE han sido 26 por ciento, 26 por ciento y 46 por ciento respectivamente y en los países asiáticos los casos de HICE se acercan al 30 por ciento de toda la enfermedad cerebro vascular lo cual plantea retos especiales para dichas comunidades.

En forma global se considera que los principales factores de riesgo para HICE son edad avanzada, sexo masculino, hipertensión arterial, y alta ingesta de alcohol de acuerdo a lo informado por la revisión sistemática llevada a cabo por Algra del grupo holandés.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA HICE

Se conocen claramente desde 1971 por los estudios de C. Miller Fisher los efectos patológicos de la HTA sobre el vaso sanguíneo cerebral como consecuencia de una degeneración de la pared endotelial, conocida como lipohialinosis que luego se relaciona con la aparición de pequeños microneurismas que favorecen la ruptura del vaso; no se han identificado nuevos estudios que describan otras teorías fisiopatológicas en la aparición de una HICE de origen hipertensivo. Sin embargo se conoce la influencia de la HTA como factor de riesgo tanto para hemorragia como para isquemia cerebral; es así como lo plantea Wilmoth en su revisión sistemática quien al analizar el desenlace de mortalidad encuentra que una elevación de la presión arterial media produce el doble de probabilidad para morir, y para desenlaces combinados de mortalidad y discapacidad por HICE la presencia de una presión arterial sistólica elevada genera seis veces más de riesgo para llegar a dicho desenlace.

Otra observación importante es la relación de la ingesta de antihipertensivos en forma supervisada y no supervisada y el hecho de que interrumpir la ingesta del antihipertensor confiere cinco veces mas de riesgo para sufrir una HICE comparado con un riesgo de 1.9 veces en los que no interrumpen la ingesta del medicamento. De otro lado se acepta que en los pacientes hipertensos sin tratamiento iniciar la medicación en forma adecuada disminuiría 28 por ciento de casos de HICE, de acuerdo a lo planteado por Woo y colaboradores.

En definitiva el control de la hipertensión arterial da una protección eficaz para evitar una HICE.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ACTUALES

El proceso por el cual se produce una HICE continua siendo motivo de amplia investigación y realmente se desconoce el mecanismo exacto por el cual hay un daño cerebral asociado. Uno de los aspectos interesantes es la existencia de una hipoperfusión neuronal en el área del hematoma, y es así como en estudios con doppler transcraneal se observa que en el lado de la hemorragia hay una marcada disminución de las velocidades de flujo comparado con el lado no afectado y esto plantea para los autores la posibilidad de un daño adicional por el efecto tóxico de la extravasación de la sangre al parénquima. Así mismo, el efecto compresivo ejercido por el

hematoma no es necesariamente el causante del daño neuronal pues la evacuación quirúrgica del hematoma no ha aliviado dicha condición, por lo que no se puede demostrar que este sea el único responsable en la producción del daño, y así Egido y colaboradores insisten en la importancia de la hipoperfusión alrededor del hematoma.

Sin embargo recientemente se ha planteado que no existe una isquemia focal como tal sino que todo corresponde a un tejido con pobre extracción de oxígeno en el que su metabolismo se encuentra disminuido, pero sí se puede originar una isquemia global mediada por el real descenso de la presión de perfusión cerebral ante el aumento de la presión intracraneal.

Otro aspecto interesante a discutir es el daño mediado por estrés oxidativo el cual plantea que se genera un daño apoptótico a partir del disparo de la neuroexcitotoxicidad y es así como los marcadores de estrés oxidativo están presentes en modelos animales de HICE comparados con los que no tienen HICE; la destrucción de la hemoglobina en el parénquima cerebral conlleva a la formación de hierro y biliverdina; el aumento de hierro puede ser responsable de disparar la formación de radicales libres que conllevan al daño del ADN y a la muerte neuronal.

El daño neuronal mediado por la respuesta inflamatoria intracerebral está claramente estudiado en el caso de la HICE y se sabe que las citocinas liberadas en el momento de la hemorragia se activan al instante generando adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular cerebral que conllevaba a que los macrófagos generen una lesión en la microglia y los astrocitos, lo que indefectiblemente lleva a muerte neuronal y también a que se perpetúe el edema perilesional que contribuye al disparo de la cascada apoptótica; se cree entonces que la respuesta inflamatoria en la HICE alcanza su punto máximo en 48 a 72 horas y que puede persistir incluso hasta por cuatro semanas. Por último, en recientes investigaciones se ha detectado una mutación en el gen Col4A1 de ratones que codifica un procolágeno tipo IVA1 que de acuerdo a los autores predispone para hemorragia intracraneal tanto en ratones recién nacidos como en adultos.

ASPECTOS CLÍNICOS FUNDAMENTALES

Las descripciones clásicas de los síntomas de la HICE hacen referencia a la súbita producción de hipertensión endocraneana aguda, lo cual genera cefalea, vomito marcada alteración de la conciencia, asociada con elevación de las cifras tensionales y a rápido deterioro neurológico incluso hasta el coma; así mismo se hacen diferenciaciones acerca de los síntomas asociados a cada localización de la hemorragia con respecto a aparición de signos focales, disfunción cerebelosa o pontomesencefálica. La cefalea es el signo cardinal y aparece en el 50 por ciento de los casos de manera súbita y muy intensa seguida de los síntomas focales y de aumento de la presión intracraneala (náuseas, vómito, somnolencia, etc).

Con respecto a las zonas específicas la mayoría de las HICE se localizan en la región putaminal y lobar lo cual representa hasta 70 por ciento de los casos por ruptura de las arterias lenticuloestriadas mediales y laterales y genera síntomas piramidales, alteraciones en la mirada conjugada, afasia, cambios en los campos visuales o heminegligencia de acuerdo a la dominancia hemisférica. La localización talámica representa el 20 por ciento de los casos y se produce por ruptura de ramas talamoperforantes dependientes de la circulación posterior y se asocia además con síntomas de la mirada conjugada vertical y síntomas sensitivos que predomina sobre los motores en algunos casos.

La hemorragia cerebelosa corresponde al 10 por ciento de casos y es de origen hipertensivo en 80 por ciento de las veces y ocupa un lugar especial en la clínica ya que es la única forma de HICE que tiene una clara mejoría con intervención quirúrgica; se localiza en el núcleo dentado y los síntomas están claramente representados por hipertensión endocraneana, nistagmus, ataxia y posteriormente signos de compresión pontomesencefálica e hidrocefalia aguda.

Sin embargo desde el punto de vista operativo en la cabecera del paciente es claro que es muy difícil diferenciar una hemorragia pequeña o moderada de una isquemia moderada o severa por lo cual la rápida realización de una tomografía axial computarizada (TAC) simple aclarará el diagnóstico, y permitirá tomar decisiones terapéuticas basadas en la localización específica, además se ha identificado que el hematoma puede continuar en aumento en las primeras seis horas después del sangrado inicial y puede alcanzar su pico hasta las 36 horas siguientes lo cual conlleva a un deterioro progresivo y puede ser responsable del pobre pronóstico de evolución.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS ESPECIALES

La TAC simple sigue siendo el estudio de elección para evaluar al paciente con sospecha de HICE ya que desde hace 20 años se conocen las dificultades para diferenciar solo con la clínica si se trata de una isquemia o una hemorragia cerebral como ya se dijo anteriormente, y es claro que a todos los pacientes que ingresan a las salas de emergencia con sospecha de ataque cerebrovascular agudo (ACV) agudo se les debe realizar la TAC de inmediato precisamente para descartar hemorragia.

El crecimiento del hematoma y el resangrado inmediato es un tópico reconocido desde hace algunos años y hoy se sabe con claridad que aproximadamente en 30 ó 40 por ciento de los casos se presenta un resangrado inmediato que es severo en las primeras seis horas y que se puede extender hasta por 36 más, alcanzando su punto máximo a la hora 20; con los nuevos sistemas de tratamiento y en especial el uso de Factor VII activado en la fase aguda de la HICE, éste concepto de resangrado cobra especial importancia, ya que el seguimiento radiológico también permitirá tomar decisiones terapéuticas y pronósticas.

El tamaño del hematoma se sigue calculando con la fórmula que parte del hecho que es una elipse y se utiliza el método tradicional del $(Ax \times B \times C) / 2$ mediante la medición de la longitud, el ancho y el número de cortes donde aparece sangre; sin embargo los equipos actuales de TAC permiten medir directamente el volumen del hematoma.

Aspecto especial es la utilidad de otros estudios para evaluar al paciente con HICE y es así como en informes recientes de un grupo coreano se expone la utilidad de la resonancia magnética cerebral con difusión, que puede mostrar una lesión hiperintensa heterogénea (en el infarto cerebral se relaciona la presencia de una lesión hiperintensa homogénea) en las cinco primeras horas de la HICE que tiene una clara correlación con los hallazgos en la TAC simple; además siempre se ha considerado que la resonancia magnética cerebral simple convencional no puede reconocer con claridad las fases agudas de una HICE.

FACTORES PRONÓSTICOS Y MORTALIDAD EN HICE

Los desenlaces combinados de mortalidad y discapacidad severa asociada a HICE son los

factores principales a evaluar en la fase aguda del evento en el servicio de urgencias ya que es conocido lo catastrófico de la patología y siempre surgirá la incertidumbre de hasta dónde actuar sin caer en el “encarnizamiento terapéutico” o cómo aprender a tener el suficiente equilibrio médico para saber limitar el esfuerzo terapéutico. Es por esto pertinente analizar la presencia de factores pronósticos que nos ayuden a tomar decisiones equilibradas y así dar información concisa y veraz a la familia.

La mortalidad global por HICE es muy alta y de manera global se sitúa en 40 por ciento a 30 días; desde el año 2001 se conoce el puntaje de hemorragia intracerebral (ICH Score) en el que las principales variables predictoras fueron Escala Glasgow menor de 5 al ingreso, volumen de la hemorragia superior a 60 cc, compromiso intraventricular, origen infratentorial y edad mayor de 80 años; aquellos pacientes con un puntaje superior a 5 tuvieron 90 por ciento de mortalidad y los que tuvieron un puntaje mínimo de uno tuvieron 15 por ciento de mortalidad; así mismo los pacientes con un puntaje de tres o más la mortalidad estuvo por encima de 60 por ciento, de acuerdo a lo informado por Johnston del grupo de San Francisco; otras variables analizadas no influyeron en el desenlace.

En el 2004 Loira y Castillo informaron los predictores de deterioro precoz posterior a HICE y encontraron que la presencia de hipertensión arterial sistólica al ingreso, el compromiso intraventricular y el crecimiento precoz del hematoma eran los principales factores para dicho deterioro en las primeras 48 horas.

Sin embargo la interpretación global de las escalas pronósticas en HICE tienen diferencias en su origen y debe hacerse con cautela ya que la metodología utilizada por los investigadores es muy diversa y tal como lo informa el análisis del grupo español cada variable se comporta diferente en relación a la localización del hematoma, aunque tal vez sea el ICH Score la que mejor validada se encuentra y es la de mejor rendimiento clínico y la más aceptada por la mayoría de los equipos neurovasculares.

De igual manera cuando se analizan las variables sombrías encontramos que algunos autores plantean la inutilidad de realizar intervenciones que de todas maneras y en forma desesepanzadora finalmente conllevan a la muerte del paciente; dicho concepto llamado por algunos como la “futilidad medica” se discute en aquellos pacientes por ejemplo con hemorragias pontomesencefálicas masivas, con muy bajo Glasgow, con signos de hipertensión endocraneana o posturas de descerebración al ingreso; tal vez se genere el máximo reto ético, legal, y clínico para tomar la mejor decisión terapéutica y es aquí donde el diálogo con los familiares guiará la toma de decisiones.

TRATAMIENTO ACTUAL

La opciones terapéuticas ofrecidas al paciente con HICE son:

1. Estabilización y manejo general al ingreso a Urgencias.
2. Manejo de la hipertensión endocraneana y medidas especiales en cuidado intensivo
3. Decisión de realizar neurocirugía y/o ventriculostomía
4. Uso de terapia hemostática con Factor VII activado en la fase hiperaguda.

Se ha demostrado la utilidad de diferentes medidas generales llevadas a cabo usualmente en una Unidad Neurovascular que tienen el objetivo de disminuir las complicaciones posteriores,

el tiempo de estancia y ayudar a que los pacientes con mejor pronostico evolucionen sin tanta discapacidad secundaria a su postración.

El rápido control y preservación de la vía aérea hace que de acuerdo a la severidad de la hipertensión endocraneana, la mayoría de los pacientes sean sometidos a una secuencia de intubación orotraqueal que debe incluir sedantes y relajantes musculares siempre, para evitar el deletéreo aumento de la presión intracraneana en el momento de introducir el tubo orotraqueal y fomentar un pico de HTE que aumente el crecimiento del hematoma; el control de la hipertermia y el mantener la cabecera a 30 grados son medidas rutinarias que se deben cumplir estrictamente. La decisión de tratar la hipertensión arterial en las primeras seis horas a pesar de la ya conocida controversia sobre el tema, es fundamental para evitar un resangrado, basado en el concepto que este es un proceso dinámico que como ya se dijo puede durar incluso 36 horas, además de evitar los fenómenos isquémicos alrededor del hematoma; se pretende como objetivo mantener presiones arteriales medias por debajo de 140 mmHg de acuerdo a la individualización de cada caso, y esto se logra usualmente con una infusión de nitroprusiato o labetalol IV.

A pesar de que las medidas de control de la hipertensión endocraneana en la unidad de cuidado intensivo (UCI) se usan con frecuencia, la eficacia del uso de manitol, hiperventilación, soluciones hipertónicas o barbitúricos no está claramente avalada y solo se reservan para aquellos pacientes en inminente riesgo de hernia transtentorial; de hecho el uso de hiperventilación puede estar contraindicado en algunos pacientes pues puede alterar el flujo sanguíneo cerebral al producir una marcada vasoconstricción.

Es común solicitar al servicio de neurocirugía su valoración para decidir el drenaje quirúrgico del hematoma y la colocación de un sistema de drenaje ventricular; por tiempos la controversia sobre la efectividad de dicho procedimiento no ha sido definida, aunque recientemente se publicaron los resultados del estudio quirúrgico en hemorragia intracerebral denominado por sus siglas en ingles STICH el cual ha dado alguna claridad al respecto ya que el análisis de 1033 aleatorizados a cirugía en las primeras 24 horas del evento o tratamiento medico no mostró diferencias en cuanto a mortalidad o discapacidad a 180 días; el desenlace favorable medido con la Escala de Barthel a seis meses mostró 27 por ciento en el grupo quirúrgico y 24 por ciento en el grupo médico, el desenlace desfavorable se presento en el 73 por ciento del grupo quirúrgico y en el 77 por ciento del grupo médico y la mortalidad fue 36 por ciento en el grupo quirúrgico y 37 por ciento en el grupo médico; no hubo ninguna diferencia entre los grupos. El análisis de dicha información plantea que desde el punto de vista costo-efectividad, el someter a una paciente con HICE a cirugía para evacuación del hematoma o drenaje ventricular no tiene ninguna ventaja sobre el tratamiento médico básico.

En Febrero de 2005 se publicó en *The New England Journal of Medicine* el estudio de Factor VII activado en HICE el cual comparó dicho medicamento con placebo en las primeras tres horas de la hemorragia, y evaluó el crecimiento del hematoma a las 24 horas y la discapacidad a 90 días; el hematoma creció en el 27 por ciento y la discapacidad fue de 69 por ciento en el grupo con Placebo y en el grupo de Factor VIIa 16 por ciento y 49 por ciento con diferencias a favor del grupo tratado. La eficacia de este tratamiento abre una esperanza alentadora en el manejo del paciente con HICE, aunque por lo reciente del estudio se debe esperar que los resultados sean replicados por otros grupos de investigación además de los estudios de costo efectividad del tratamiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Ariesen M, Claus SP.** Risk factors for intracerebral haemorrhage in the general population. A systematic review. *Stroke* 2003; 34:2060-2066.
- **Claude J, Bonovich D.** The ICH score. A simple reliable grading scale for intracerebral haemorrhage. *Stroke* 2001;32:891-897.
- **Godoy Torres D, Piñeiro G.** Respuesta inflamatoria en la Hemorragia intracerebral espontanea. *Rev Neurol* 2005; 40:492-497.
- **Mayer S, Brun N.** Recombinant activated Factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777 -785.
- **Mayer S, Rincon F.** Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet neurol* 2005;4:662-672.
- **Mendelow D, Gregson B.** Early surgery versus early conservativ treatment in patients with spontaneous supratentorial haematomas in the International surgical trial in intracerebral Haemorrhage (STICH): randomised trial. *Lancet* 2005; 365:387-397.
- **Ohwaki K, Yano E.** Blood pressure management in acute intracerebral haemorrhage. *Stroke* 2004; 35:1364-1367.
- **Qureshi A, Thurim S.** Spontaneous intracerebral haemorrhage. *N Engl J of Med* 2001;34:1450-1460.
- **Telleria-Diaz A.** Tratamiento e indicadores pronósticos del paciente con hemorragia intracerebral espontanea. *Rev Neurol* 2006; 42:341-349.
- **Woo D, Haverbusch M.** Effect of untreated hypertension on haemorrhagic stroke. *Stroke* 2004;35:1703-1708.