ESTUDIO PROSPECTIVO SOBRE PREDICCIÓN DEL CRECIMIENTO DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL A TRAVÉS DE TC-PERFUSIÓN

Dra. Yolanda Silva Blas
Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Hospital Dr. Josep Trueta - IDIBGI

1. Resumen

La hemorragia intracerebral (HIC) es una enfermedad devastadora y comporta una alta morbimortalidad. Representa el 15% de los ictus y las tasas de mortalidad oscilan entre el 35 y el 50%, la mayoría de los casos en los dos primeros días desde el inicio del ictus. Solo el 20% de los pacientes son independientes a los 6 meses. A pesar de estas alarmantes cifras, las opciones terapéuticas siguen siendo casi inexistentes, en parte por el desconocimiento de los acontecimientos fisiopatológicos que se producen tras la ruptura del vaso.

Los dos eventos principales después de la ruptura del vaso son el crecimiento relevante del hematoma (CRH) y el edema perihematoma. Aunque el impacto del edema perihematoma en el pronóstico no está claro, el CRH se ha asociado de forma independiente con un peor pronóstico de los pacientes. El CRH está presente en aproximadamente el 38% de los pacientes y es el principal responsable del deterioro neurológico, pero todavía se desconocen las causas que lo producen.

El crecimiento precoz del hematoma se ha relacionado con la presencia de un foco de hemorragia múltiple en la periferia del coágulo. Este sangrado activo podría producirse por la rotura de vasos en el tejido del hematoma circundante, como proceso secundario debido al cizallamiento mecánico producido por el hematoma y potencialmente agravado por la reducción de la perfusión en estas regiones perihematoma.

El *spot sign* (SS) se ha considerado un marcador de este sangrado continuado y se ha asociado con la expansión del hematoma y un peor pronóstico funcional en pacientes con HIC. En la actualidad, la técnica más al alcance para estudiar e identificar el SS es la angiografía-TC (ATC), que lo identifica en un 25-35% de los pacientes con HIC. Sin embargo, aproximadamente un 20% de los pacientes con SS negativo en ATC presentan más tarde un crecimiento del hematoma.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la hipoperfusión perihematoma evaluada por TC-perfusión (TCP) está relacionada con la expansión del hematoma en pacientes con HIC y, también, saber si la adición de TCP al protocolo de diagnóstico actual en pacientes con HIC puede mejorar la sensibilidad y/o especificidad de la detección de SS

como marcador predictivo del crecimiento del hematoma.

Incluimos a 150 pacientes, a los que se realizaba una TC craneal basal, seguida de TC perfusión y angiografía-TC. Posteriormente se realizaba un posprocesamiento de los mapas de perfusión, se calculaba el volumen del hematoma y se realizaba el seguimiento clínico de los pacientes. Este proyecto sufrió dos problemas principales: por un lado, las dificultades en el cálculo de los mapas de perfusión y, por el otro, el retraso en la inclusión de pacientes y en el posprocesamiento de imágenes debido al impacto de la COVID-19. Para solucionar el primer problema contactamos con un grupo de investigación de la Universitat de Girona (Politécnica), que, con un sistema de *deep learning*, posibilitó el cálculo de los mapas de perfusión. Para resolver el segundo problema solicitamos una prórroga del máximo tiempo permitido, que fueron 3 meses. Debido a estos dos problemas no pudimos iniciar la fase de análisis de resultados hasta febrero de este año 2022, lo que también ha supuesto un retraso en la difusión de los resultados.

A continuación, mostramos los resultados parciales, que se centran en el estudio del área perihematoma mediante los mapas de perfusión y su impacto en el crecimiento del hematoma. Actualmente estamos trabajando en el resto de objetivos que nos habíamos planteado.

2. Resultados

Antecedentes

El crecimiento del hematoma (CRH) es la principal causa de deterioro neurológico en pacientes con hemorragia intracerebral aguda (HIC), pero su fisiopatología todavía no está clara. La presencia de *spot sign* (SS) se ha considerado un predictor independiente de CRH.

El objetivo de este estudio fue evaluar si la hipoperfusión en el área perihematoma evaluada por perfusión de tomografía computarizada (CTP) está relacionada con la expansión del hematoma en pacientes con HIC y, también, saber si la adición de CTP en el protocolo de diagnóstico actual en pacientes con HIC puede mejorar la sensibilidad y/o especificidad de la detección de SS como marcador predictivo del

crecimiento relevante del hematoma.

Métodos

En el estudio se incluyeron pacientes con una HIC primaria y asociada a anticoagulación de 12 horas de evolución, entre enero de 2018 y julio de 2021.

Se realizó una TC craneal sin contraste (NCCT), una TCP y una angiografía-TC al ingreso, así como una NCCT a las 24 y 72 horas. La presencia de SS se evaluó en los estudios ATC y TCP. Los volúmenes de hematoma y edema perihematoma se cuantificaron en todas las NCCT mediante una segmentación automática de aprendizaje profundo (*deep learning*) validada previamente por nuestro grupo (Figura 1 y 2). La diferencia de volumen (>33% y/o 6 ml) entre la TC basal y la TC de control determinó el crecimiento relevante del hematoma. Los valores de CBV, MTT y CBF se calcularon en la TCP. El déficit neurológico se evaluó mediante la escala NIH al ingreso, a las 24 horas, 72 horas, 7 días y 90 días después del ictus. Se evaluó la mortalidad durante la hospitalización y a los 90 días. También se evaluó la situación de dependencia funcional de los pacientes mediante la escala Rankin modificada a los 90 días.

Resultados

Se incluyeron un total de 150 pacientes (edad media, 73 años; 38% mujeres). El tiempo medio desde el inicio del ictus hasta la TC craneal fue de 3,25 horas [1,97; 7,69] y el 14% de los pacientes estaban tomando tratamiento anticoagulante. El crecimiento relevante del hematoma se detectó en el 22,67% de los pacientes.

El sexo femenino y la NIHSS fueron las únicas variables clínicas asociadas con CRH en el análisis univariante (Tabla 1). La presión arterial en distintos momentos no tuvo ningún impacto en el CRH en nuestra serie. El CRH se asoció con una mayor mortalidad durante la hospitalización y a los 90 días.

Entre las variables radiológicas, el volumen basal de la hemorragia, la presencia de SS, el número de SS>1, el tamaño de SS, la localización lobular de la hemorragia, los valores de TMAX y TTP en el estudio de TC-perfusión se asociaron con el CRH (Tabla 2). Tras el ajuste con posibles factores de confusión, TMAX fue la única variable de TCP asociada independientemente con el CRH y esta asociación permaneció significativa incluso añadiendo en el análisis multivariante la presencia de SS. En el análisis ROC,

TMAX ≥5,89 mostró ser el valor más sensible para la predicción del CRH (sensibilidad, 0,81; especificidad, 0,41).

Conclusiones

El TMAX prolongado se asoció con el CRH, lo que sugiere un papel potencial del área perihematoma en los mecanismos que conducen al crecimiento relevante del hematoma.

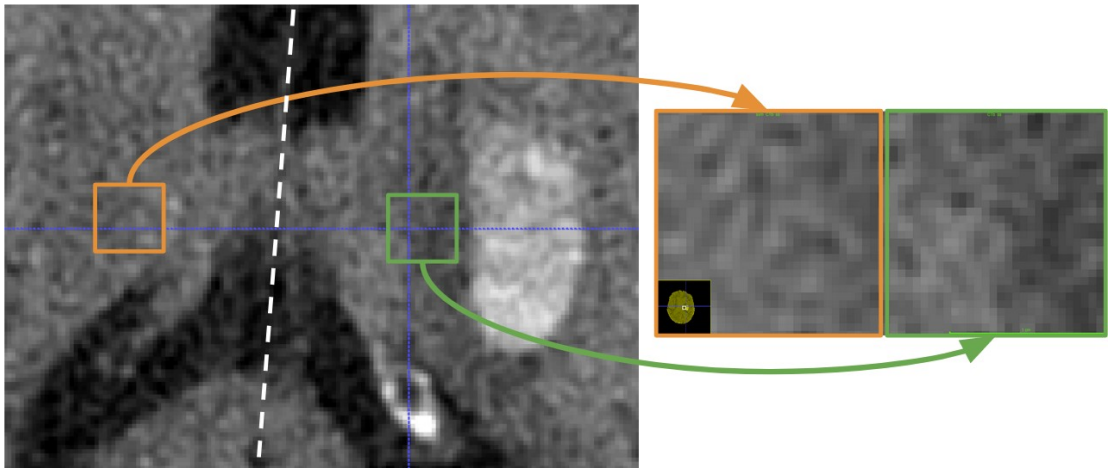

Figura 1. Ejemplo de dos placas bilaterales extraído de un paciente con hipodensidad perihematoma.

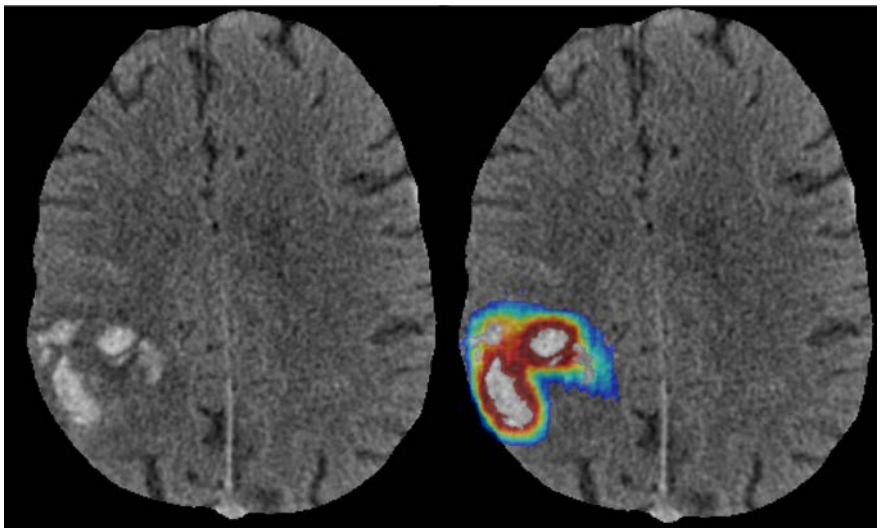

Figura 2. Imagen TC sin contraste y la máscara de probabilidad de edema perihematoma resultante.

		Crecimiento hematoma		
	N=150	**no N=109**	**sí N=41**	**p-value**
Edad	73[62.25;83]	72 [61;82]	78[67;84]	0.115
Sexo, mujer	57 (38%)	34 (31.19%)	23 (56.10%)	**0.009**
Tiempo inicio-TC, horas	3.25 [1.97;7.69]	3.52 [2.20;8.22]	2.70 [1.73;7.07]	0.096
Hipertensión	120 (80%)	90 (82.57%)	30 (73.17%)	0.29
Diabetes	41 (27.33%)	32 (29.36%)	9 (21.95%)	0.48
Trastorno cognitivo	17 (11.33%)	10 (9.17%)	7 (17.07%)	0.245
Tabaquismo	28 (19.31%)	22 (20.75%)	6 (15.38%)	0.570
Consumo alcohol	29 (20%)	19 (18.10%)	10 (25%)	0.444
Tratamiento estatinas	43 (28.67%)	34 (31.19%)	9 (21.95%)	0.361
Antidepresivos	28 (18.67%)	20 (18.35%)	8 (19.51%)	1.000
Anticoagulantes	21 (14.00%)	15 (13.76%)	6 (14.63%)	1.000
Antiagregantes	38 (25.33%)	26 (23.85%)	12 (29.27%)	0.639
TAS ingreso, mmHg	170 [150.25;188.75]	169.5 [148;190]	170 [157;185]	0.812
TAD ingreso, mmHg	88 [77;105.25]	90 [75;106]	87 [80;100]	0.949
TAS 6 horas, mmHg	139 [125;151.75]	139 [125;150.75]	140.5 [124.5;152.5]	0.603
TAD 6 horas, mmHg	75 [65;85]	74 [63.25;85]	77 [68.50;83.5]	0.400
TAS 12 horas, mmHg	135 [123;148]	135 [125.25;143.75]	141 [121;155]	0.385
TAD 12 horas, mmHg	72. [60.5;81.5]	71 [60.75;81.75]	73 [62.5;80]	0.812
TAS 24 horas, mmHg	137 [123.75;150]	137 [123.25;149.75]	139.5 [124;150.75]	0.773
TAD 24 horas, mmHg	71.5 [62.00;82.25]	71 [61;83.5]	77. [65;81.75]	0.575
TAS 72 horas, mmHg	140 [127.5;150]	139 [128;148]	141.5 [123.75;152.75]	0.566
TAD 72 horas, mmHg	75 [64.5;84]	74. [65;82]	77.5 [63.5;85.75]	0.539
NIHSS ingreso	10 [5;18]	8 [5;15]	18 [10;21]	**<0.001**
Hematocrito	41[37.2;44]	41 [37.8;44]	41[37;44]	0.763
Plaquetas x1000	221 [182;250.75]	215[175;250]	231[200;251]	0.141
Leucocitos x1000	8.55 [7.06;10.11]	8.45 [7.13;10.03]	9.06 [6.68;10.41]	0.950
TTPA	29.1 [26.72;32.27]	29.6 [27.3;32.6]	28.5 [26.4;31.1]	0.098
INR	1.06 [1.00;1.14]	1.07 [1.01;1.15]	1.03 [1.00;1.11]	0.079
Colesterol LDL	95 [74;117]	93[66.75;116.5]	98 [80;117]	0.486
DNP	31 (20.67%)	20 (18.35%)	11 (26.83%)	0.359
Mortalidad hospital	18 (12.00%)	6 (5.50%)	12 (29.27%)	**<0.001**
Mortalidad 90 días	29 (19.73%)	12 (11.11%)	17 (43.59%)	**<0.001**

Tabla 1. Análisis univariante. Variables clínicas asociadas con el crecimiento relevante de la hemorragia intracerebral. TAS, tensión arterial sistólica. TAD, tensión arterial diastólica. DNP, deterioro neurológico precoz.

		Crecimiento hematoma		
	N=150	**no N=109**	**sí N=41**	**p-value**
Presencia *spot sign*	30 (20.13%)	10 (9.26%)	20 (48.78%)	**<0.001**
Número SS	1.50 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;1.00]	2.00 [1.00;2.00]	**0.018**
Tamaño SS	6.00 [4.00;8.00]	3.50 [2.25;4.75]	7.00 [5.75;9.00]	**0.001**
Invasión ventricular	47 (31.33%)	36 (33.03%)	11 (26.83%)	0.59
Volumen HIC basal, cc	9.23 [4.00;18.45]	6.98 [2.84;15.10]	19.14 [10.34;43.21]	**<0.001**
Volumen HIC 24 horas, cc	12.20 [3.48;23.19]	6.58 [2.84;15.20]	31.51 [18.05;59.27]	**<0.001**
Volumen HIC 72 horas, cc	9.43 [3.46;20.48]	7.00 [2.75;15.45]	35.09 [18.24;51.45]	**<0.001**
Volumen edema basal, cc	0.08 [0.03;0.12]	0.06 [0.03;0.11]	0.11 [0.07;0.16]	0.46
MTT	9.46 [8.24;11.54]	9.60 [8.79;11.57]	8.63 [7.46;11.45]	0.098
rBF	16.12 [10.58;26.12]	15.98 [10.56;26.24]	16.13 [10.77;25.53]	0.832
rBV	3.15 [1.98;4.74]	3.20 [2.00;4.72]	3.14 [1.80;4.74]	0.836
TMAX	7.57 [4.88;10.53]	6.99 [4.54;9.30]	9.72 [6.49;12.36]	**0.004**
tMIP	4886.55 [3802.69;6168.34]	5223.66 [3913.94;6271.70]	4414.34 [3729.32;5494.52]	0.26
TTP	24.28 [21.02;28.01]	23.37 [20.74;26.76]	26.28 [21.91;29.40]	**0.022**
rBF_5g:				0.809
<10	26 (20.47%)	19 (21.11%)	7 (18.92%)	
[10-20]	51 (40.16%)	36 (40.00%)	15 (40.54%)	
[20-40]	31 (24.41%)	23 (25.56%)	8 (21.62%)	
[40-55]	5 (3.94%)	4 (4.44%)	1 (2.70%)	
>55	14 (11.02%)	8 (8.89%)	6 (16.22%)	
rBV_2.5:				0.796
<2.5	52 (40.94%)	38 (42.22%)	14 (37.84%)	
>=2.5	75 (59.06%)	52 (57.78%)	23 (62.16%)	
MTT_5:				0.155
<=5	5 (3.91%)	2 (2.22%)	3 (7.89%)	
>5	123 (96.09%)	88 (97.78%)	35 (92.11%)	
rBF_rBCV_MTT:				0.820
Isquémica	26 (20.47%)	19 (21.11%)	7 (18.92%)	
Penumbra_I	26 (20.47%)	19 (21.11%)	7 (18.92%)	
Penumbra_R	56 (44.09%)	40 (44.44%)	16 (43.24%)	
Normal	5 (3.94%)	4 (4.44%)	1 (2.70%)	
Hiperemia	14 (11.02%)	8 (8.89%)	6 (16.22%)	

Tabla 2. Análisis univariante. Variables radiológicas asociadas con el crecimiento relevantede la hemorragia intracerebral. SS, *spot sign*.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Nuestro estudio muestra cómo en el área perihematoma existe un área de penumbra y que esta se asocia con el crecimiento relevante del hematoma, que es una de las causas principales de deterioro neurológico de los pacientes con hemorragia intracerebral y de mortalidad. Este hecho es de especial interés, dado que no existe hasta ahora un tratamiento eficaz para estos pacientes y en parte se debe a la falta de conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el crecimiento relevante del hematoma.

Las líneas futuras pasan por evaluar el impacto de la presión arterial y cirugía en estos pacientes, teniendo en cuenta los umbrales obtenidos en nuestro trabajo, que identifican como pacientes en riesgo a aquellos a los que se les detectan niveles de TMAX $\geq$5,86.

4. Bibliografía científica generada

Abramova V, Clèrigues A, Quiles A, Figueredo DG, Silva Y, Pedraza S, Oliver A, Lladó X. *Hemorrhagic stroke lesion segmentation using a 3D U-Net with squeeze-and-excitation blocks*. Computerized Medical Imaging and Graphics. 2021. 90, 101908. https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2021.101908.