

Complicaciones hemorrágicas tras tratamiento trombolítico intravenoso y/o intraarterial en el tratamiento del ictus.

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Pedro Blas García Jurado, María Eugenia Pérez Montilla, M^a Dolores Bautista

Autores: Rodríguez, M^a Isabel Bravo Rey, Roberto Valverde Moyano, Fco. De Asís Bravo-Rodríguez

Objetivos

Analizar las complicaciones hemorrágicas secundarias a tratamiento trombolítico, tanto intravenoso como intraarterial, en el tratamiento del ictus.

Material y métodos

Se han revisado de forma retrospectiva 242 pacientes diagnosticados de ictus isquémico agudo y tratados con tratamiento trombolítico intravenoso y/o intraarterial en el período comprendido entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de septiembre de 2015.

A todos se les ha realizado un TC de cráneo de control a las 24 horas tras la trombolisis o antes de las 24 horas en caso de empeoramiento, excluyéndose de la muestra aquellos pacientes a los que no se les realizó TC de control (4) ya sea por fallecimiento o por otras causas.

Se han considerado como casos positivos aquellos en los que hubo transformación hemorrágica durante las primeras 36 horas post-trombolisis, al igual que el estudio ECASS III. Así los casos en los que hubo hemorragia pasadas las primeras 36 horas tras el tratamiento no se han considerado como hemorragia secundaria a la trombolisis.

Se han excluido aquellos casos que afectan al territorio vertebrobasilar (34).

Teniendo en cuenta estas salvedades, la muestra final fue de 204 casos.

Se han recogido las siguientes variables: edad, sexo, tipo de trombolisis, tiempo transcurrido entre comienzo de clínica y trombolisis, NIHSS ingreso, NIHSS alta, Escala de Ranking modificada al alta (MRS al alta), territorio afectado, tipo de hemorragia, tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de hemorragia y clínica cuando se diagnosticó la hemorragia.

Se han clasificado las hemorragias cerebrales atendiendo a los criterios de Fiorelli et al en infarto hemorrágico tipo 1 (HI1), infarto hemorrágico tipo 2 (HI2), hemorragia parenquimatosa tipo 1 (PH1), hemorragia parenquimatosa tipo 2 (PH2), hemorragia parenquimatosa a distancia tipo 1 (RPH1) y hemorragia parenquimatosa a distancia tipo 2 (RPH2). También se ha tenido

presente la posibilidad de que exista hemorragia subaracnoidea (HSA) así como presencia de contraste.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el paquete SPSS 23 para Windows.

Resultados

La muestra quedó conformada por 204 pacientes cuyas características (número de pacientes, género, edad, tipo de trombolisis, tiempo de trombolisis, NIHSS al ingreso, MRS al alta y tiempo entre trombolisis y hemorragia) se resumen en la [Tbl. 1](#), en la que se divide la muestra en función de si presentó transformación hemorrágica o no.

En la [Tbl. 2](#) se muestra un resumen de los principales ensayos clínicos sobre transformación hemorrágica tras trombolisis en pacientes con ictus isquémico agudo, introduciendo los resultados de nuestro estudio.

En la [Tbl. 3](#) se esquematiza la clasificación utilizada para catalogar las hemorragias, que a continuación se explica e ilustra con casos de nuestro centro:

- **Infarto hemorrágico tipo 1 (HI1):** pequeñas petequias en la periferia del infarto. [Fig. 4](#).
- **Infarto hemorrágico tipo 2 (HI2):** petequias confluentes en el área del infarto sin efecto masa. [Fig. 5](#).
- **Hemorragia parenquimatosa tipo 1 (PH1):** sangre en < 30% del área de infarto; puede tener ligero efecto de masa. [Fig. 6](#).
- **Hemorragia parenquimatosa tipo 2 (PH2):** sangre en > 30% del área de infarto, efecto de masa evidente. [Fig. 7](#).
- **Hemorragia parenquimatosa a distancia tipo 1 (RPH1):** hemorragia de volumen pequeño-mediano sin relación con el infarto; puede tener ligero efecto de masa. [Fig. 8](#).
- **Hemorragia parenquimatosa a distancia tipo 2 (RPH2):** hemorragia extensa confluyente sin relación con el infarto; efecto de masa evidente.

Al clasificar las hemorragias se han contemplado otras posibilidades no recogidas en los criterios de Fiorelli et al, como son la **HSA** (11,3% de los casos con transformación hemorrágica) ([Fig. 9](#)) y la presencia de **contraste** (4.8% de los casos con transformación hemorrágica) ([Fig. 10](#)), esto último debido a que es un importante factor de confusión.

De los 204 pacientes que conforman la muestra, 62 (30.4%) tuvieron transformación hemorrágica ([Tbl. 1](#)). Atendiendo al tipo de hemorragia ([Fig. 11](#)), 29 (14.2% de la muestra total o 46.8% de los casos con transformación hemorrágica) han desarrollado PH2, seguido en frecuencia por HI2 con 16 casos (7.8% de la muestra total o 25.8% de los casos con transformación hemorrágica).

En la [Fig. 12](#) se representan todos los casos de la muestra para analizar la probabilidad de transformación hemorrágica en función del tipo de trombolisis recibida. Tanto los pacientes tratados con TIV, como los tratados con TIA o con TIV+TIA es más común que no haya transformación hemorrágica, si bien el riesgo de desarrollar un evento hemorrágico es mayor en los pacientes tratados con TIV+TIA (14,2%) que en los pacientes tratados solamente con TIA (10,8%) o solamente con TIV (5,4%). En la [Fig. 13](#) se representan los casos con transformación hemorrágica, relacionando el tipo de hemorragia con el tipo de trombolisis, donde destacan las PH2 en los pacientes tratados con TIA (17.7%) y con TIV+TIA (21%).

En la [Fig. 14](#) se representan los 62 casos con transformación hemorrágica con el fin de observar la clínica de cada tipo de hemorragia en el momento de realizar el TC de control. En el caso de HI2, 1 caso

(1.6%) tuvo deterioro neurológico y 15 casos (24.2%) fueron asintomáticos; mientras que en el caso de PH2, 19 casos (30.6%) tuvieron deterioro neurológico y 10 casos (16.1%) fueron asintomáticos.

En la [Fig. 15](#) se representan todos los casos con transformación hemorrágica clasificados en función del tipo de hemorragia para analizar la MRS al alta. Los valores de MRS al alta se han agrupado en no invalidantes (0, 1 y 2) y en invalidantes (3, 4, 5 y 6). De los 16 casos de HI2, el 50% son no invalidantes y el otro 50% son invalidantes, con un 18.7% (n=3) de mortalidad. De los 29 casos de PH2, 7 (24.1%) son no invalidantes y 22 (75.9%) son invalidantes, con un 51.7% (n=15) de mortalidad. Dentro del grupo con MRS invalidante, hay 21 casos (33.9% del total de pacientes con transformación hemorrágica) con MRS de 6 ó éxitus.

En la [Fig. 16](#) se representa toda la muestra agrupada en casos sin transformación hemorrágica y en casos con transformación hemorrágica, relacionándola con la escala NIHSS al ingreso, agrupada en leve (1-4), moderado (5-15), moderado a severo (16-20) y en severo (21-42). El grupo de NIHSS al ingreso con mayor población es el de pacientes con valores entre 5 y 15, que supone el 50% de la muestra (n=102), seguidos de los que tienen valores de NIHSS entre 16 y 20, que representan el 32.8% de la muestra (n=67); mientras que los pacientes con valores de NIHSS entre 21 y 42 suponen el 13.8% de la muestra (n=28); y, finalmente, los pacientes con valores de NIHSS entre 1 y 4 suponen solamente el 3.5% de la muestra (n=7).

En la [Fig. 17](#) se analiza lo mismo que en la Fig. 16, cambiando la muestra total por la muestra con transformación hemorrágica clasificada por tipos de hemorragias.

Imágenes en esta sección:

Variables	No transformación hemorrágica	Transformación hemorrágica
Pacientes, n°. (%)	142 (69,6)	62 (30,4)
Género, varones, n°. (%)	93 (71,5)	37 (28,5)
Género, mujeres, n°. (%)	49 (66,2)	25 (33,8)
Edad, media ± DE	64,9 ± 12,8	67,9 ± 11,8
Tipo de trombolisis, TIV, n°. (%)	62 (84,9)	11 (15,1)
Tipo de trombolisis, TIA, n°. (%)	40 (64,5)	22 (35,5)
Tipo de trombolisis, TIV+TIA, n°. (%)	40 (58)	29 (42)
Tiempo TIV, minutos, media ± DE	158,3 ± 48,7	146,1 ± 58,4
Tiempo TIA, minutos, media ± DE	216,9 ± 93,4	234,7 ± 110,1
NIHSS al ingreso, media ± DE	13,8 ± 5,3	15,8 ± 5,3
MRS al alta, media ± DE	2,15 ± 2,06	3,69 ± 2,07
MRS al alta, no invalidante, n°. (%)	88 (80,7)	21 (19,3)
MRS al alta, invalidante, n°. (%)	50 (54,9)	41 (45,1)
Tiempo entre trombolisis y hemorragia, horas, media ± DE	-	18,61 ± 8,78

Tbl. 1: Variables recogidas de la muestra estudiada (n=204).

Clinical trial	Sample size	Duration of radiographic follow up	Asymptomatic hemorrhagic transformation rate	Symptomatic hemorrhagic transformation rate	Parenchymal hemorrhage type 2 rate	Time to treatment
IV FIBRINOLYSIS						
NINDS	312	7–10 days	4.5% (14/312)	6.4% (20/312)	N/A	1.5 h ^p
ECASS-II	409	7 days	39.6% (161/407)	8.8% (36/407)	8.1% (33/407)	N/A
ATLANTIS	272	18–30 h	11.4% (31/272)	7.0% (19/272)	N/A	4.36 h ^p
SITS-MOST	6483	22–36 h	9.6% (617/6438)	7.3% (468/6483)	2.9% (184/6352)	2.3 h ^p
ECASS-III	418	36 h	27% (113/418)	2.4% (10/418)	1.9% (8/418)	3.98 h ^p
IST-III	1515	7 days	N/A	6.9% (104/1515)	N/A	4.2 h ^p
HURS	73	35 h	8.2% (6/73)	6.8% (5/73)	6.8% (5/73)	2.8 h^p
IA FIBRINOLYSIS						
PROACT-I	26	90 days	50% (13/26)	15.4% (4/26)	7.7% (2/26)	5.5 h ^p
PROACT-II	121	7–10 days	68% (73/108)	10% (11/108)	N/A	4.5 h ^p
HURS	62	35 h	22.6% (14/62)	12.9% (8/62)	17.7% (11/62)	3.7 h^p
COMBINED IV/IA APPROACH						
EMS	17	7 ± 1 days	11.8% (2/17)	23.5% (4/17)	0.0% (0/17)	2.6 h ^p /6.3 h ^a
IMS-I	80	36 h	43% (34/80)	6.3% (5/80)	7.5% (6/80)	1.33 h ^p /3.53 h ^q
IMS-II	81	36 h	32.1% (26/81)	9.9% (8/81)	8.6% (7/81)	2.37 h ^p /N/A ^q
IMS-III	434	24 ± 6 h	27.4% (119/434)	6.2% (27/434)	5.8% (25/434)	2.03 h ^z /N/A ^q
HURS	69	35 h	26.1% (18/69)	15.9% (11/69)	18.8% (13/69)	2.3 h^p / N/A^q

Tbl. 2: Resumen de los datos de transformación hemorrágica de los principales ensayos clínicos,

modificado con los resultados obtenidos en nuestro centro (HURS). Modificado de Sussman ES, Connolly ES Jr. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. Front Neurol. 2013;4:69.

	PETEQUIA S	SANGRE	
En Infarto	Pequeñas HI1	< 30% ↓ Masa PH1	> 30% ↑ Masa PH2
	Confluentes HI2		
Fuera Infarto		Pequeña o mediana ↓ Masa RPH1	Grande ↑ Masa RPH2

Tbl. 3: Clasificación de las hemorragias en HI1, HI2, PH1, PH2, RPH1 Y RPH2. Es preciso considerar si se trata de petequias o de sangre y si se localiza en el área del infarto o fuera de la misma.



Fig. 4: HII. Varón de 74 años con oclusión de la carótida interna derecha que fue tratado con TIA a los 90 minutos de comenzar la sintomatología. NIHSS al ingreso de 12. Se le realizó TC de control a las 24 horas encontrándose asintomático, en el cual se observan pequeñas petequias en la periferia del infarto. MRS final de 6.



Fig. 5: HI2. Varón de 58 años con oclusión de ACM derecha, que fue tratado con TIV a los 120 minutos y con TIA a los 140 a los minutos de comenzar la clínica. NIHSS al ingreso de 13. En el TC de control, encontrándose el paciente sin nueva sintomatología, se observan petequias confluentes en el área del infarto sin efecto masa. Al alta, MRS de 1.



Fig. 6: PH1. Mujer de 73 años con oclusión en M1 de la ACM izquierda, que fue tratada con TIA a los 300 minutos de comenzar la clínica. NIHSS al ingreso de 21. En el TC de control se observa un foco hemorrágico en corona radiada izquierda y un pequeño infarto establecido córtico-subcortical, frontal posterior izquierdo. Al alta, MRS de 3.



Fig. 7: PH2. Varón de 72 años con oclusión de M1 ACM izquierda y NIHSS de 20 al ingreso. Fue tratado con TIA a los 250 minutos de comenzar la clínica. A las 3 horas de realizar la TIA comenzó con disminución del nivel de consciencia y vómitos, realizándose TC urgente, en el que se observa una gran hemorragia parenquimatosa abierta al sistema ventricular, con sangre en más del 30% del área infartada y evidente efecto de masa. Éxitus.

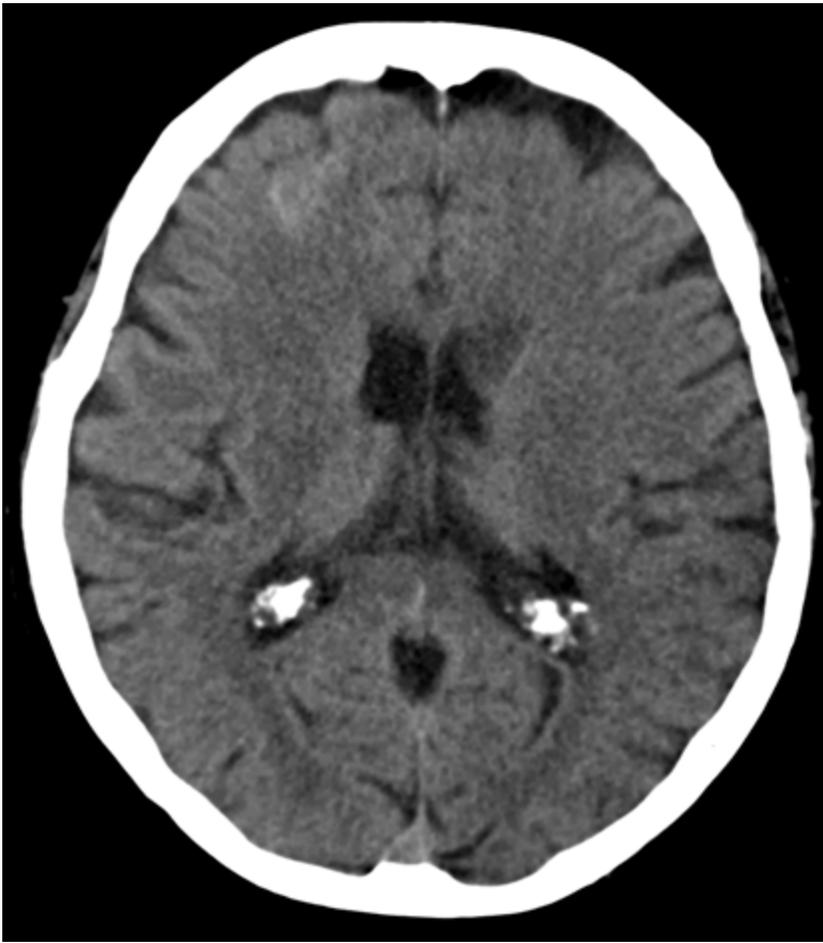


Fig. 8: RPH1. Mujer de 85 años con oclusión en M1 de la ACM izquierda. NIHSS al ingreso de 8. TIV a los 180 minutos de comenzar la sintomatología y trombectomía mecánica a los 210 minutos. A las 24 horas presente mejoría con NIHSS de 4 y en el TC de control se observa un infarto establecido en territorio profundo de la ACM izquierda así como mínima cantidad de sangre frontal derecha y sin efecto masa. MRS al alta de 1.

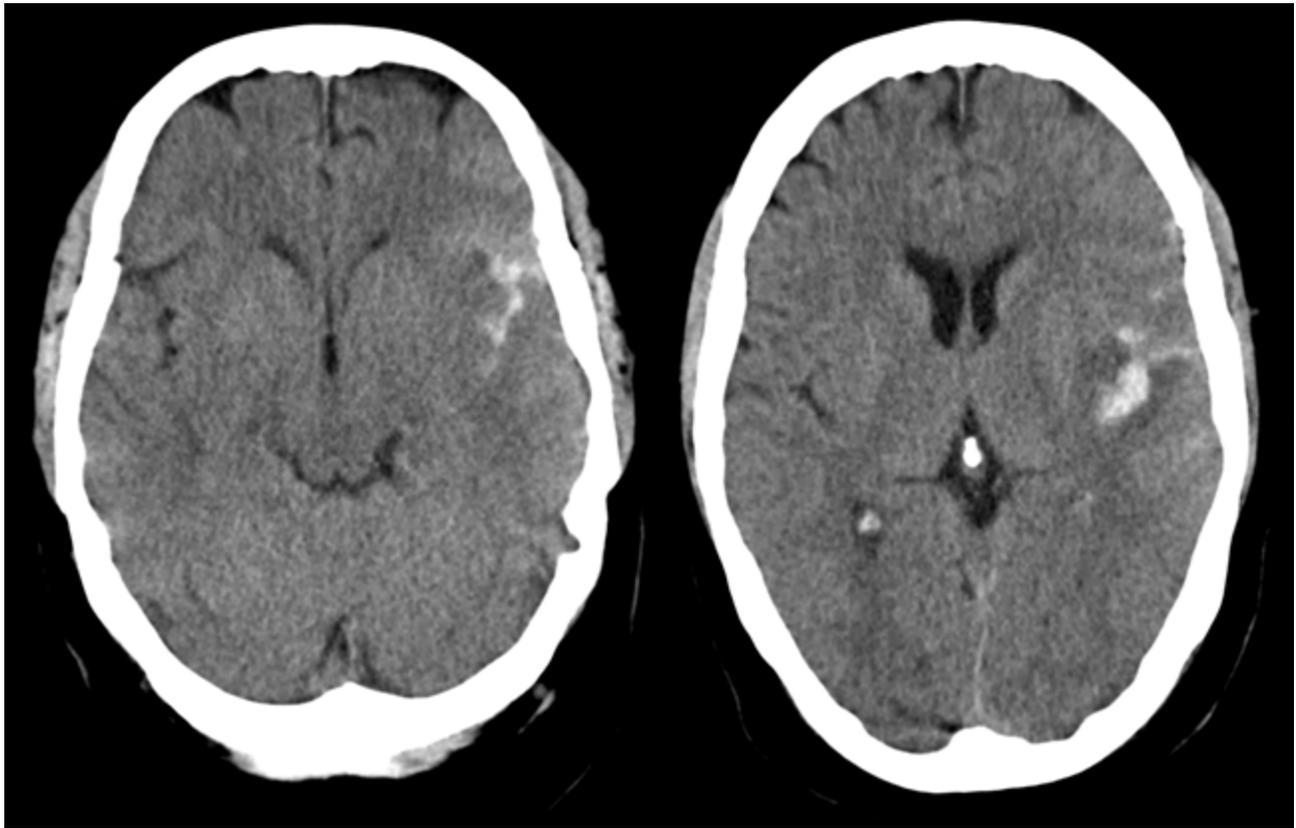


Fig. 9: HSA y HII. Mujer de 56 años con oclusión distal de ACM izquierda y NIHSS al ingreso de 12. Fue tratada con TIV a los 60 minutos de comenzar la clínica y con TIA a los 120 minutos. En TC de control a las 24 horas se observa sangre en Silvio en relación con HSA y pequeñas petequias en la periferia del infarto. MRS al alta de 0.



Fig. 10: HSA+HI1+Contraste. Varón de 63 años con oclusión de la ACM izquierda de origen cardioembólico. NIHSS al ingreso de 19. Fue tratado con trombectomía a los 180 minutos de comenzar la sintomatología, originándose una disección de la ACM, que fue controlada intraprocedimiento. En TC de control a las 4 horas se observa HSA, presencia de contraste y pequeñas petequias en la periferia del infarto. MRS al alta de 3.

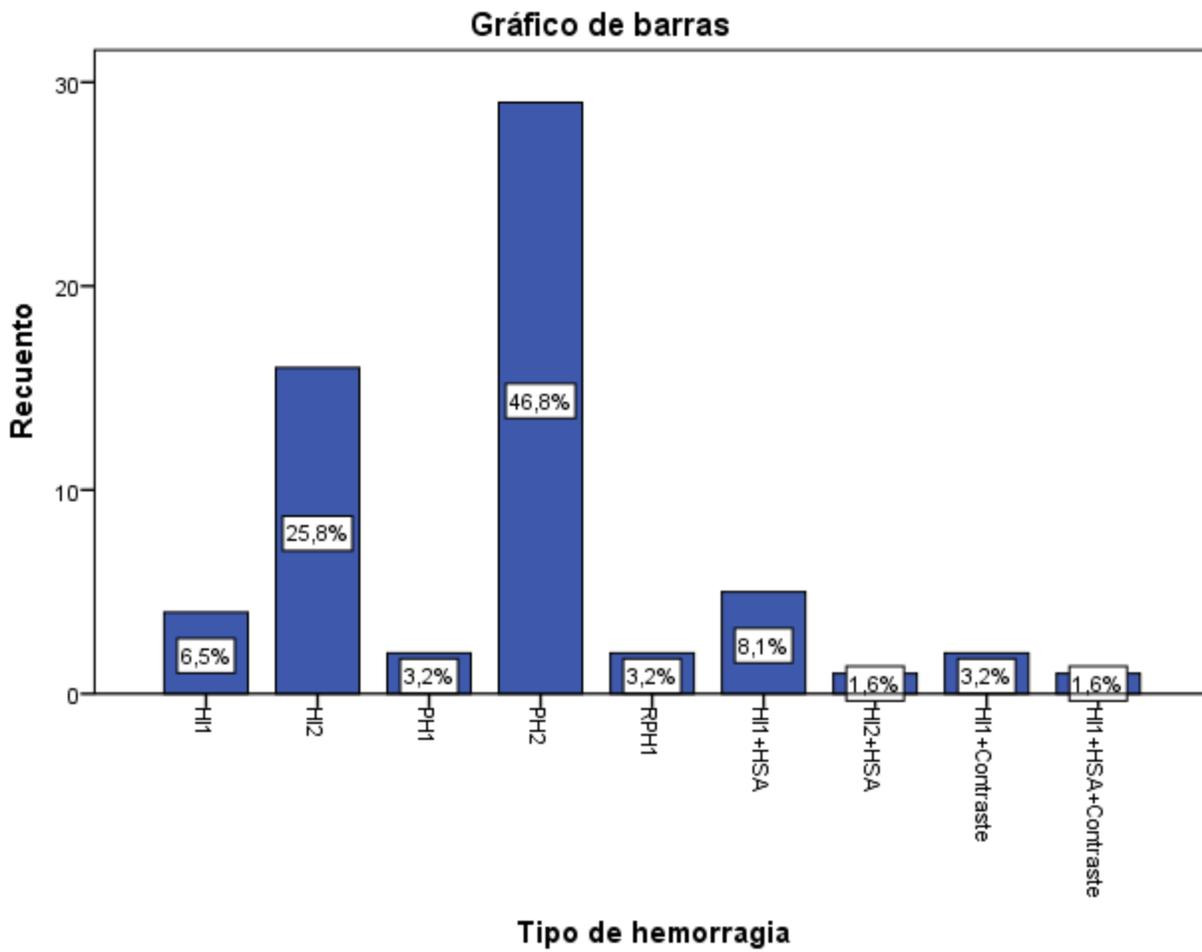


Fig. 11: Gráfico de barras en el que se representan todos los casos con transformación hemorrágica (n=62), clasificados atendiendo al tipo de hemorragia.

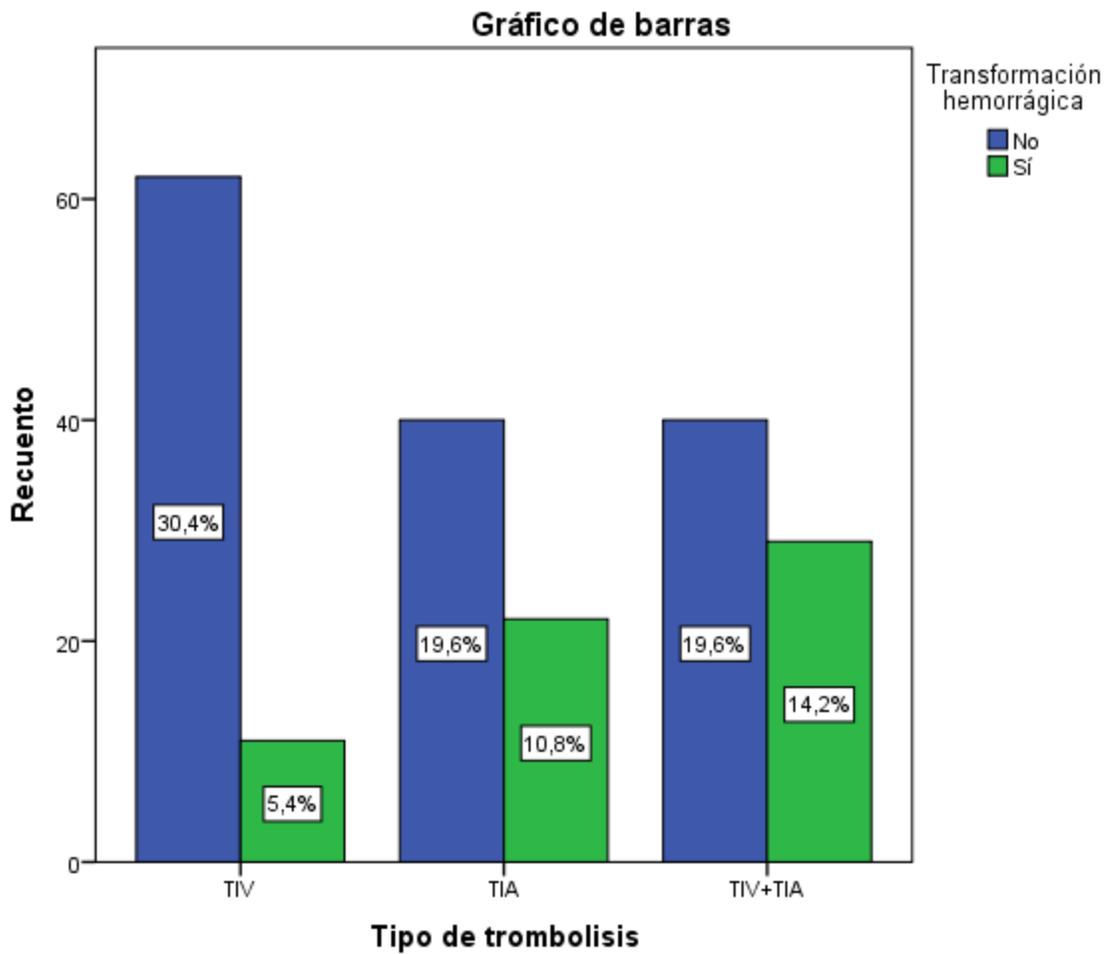


Fig. 12: Diagrama de barras en el que se representan todos los casos de la muestra (n=204), relacionando el tipo de trombolisis aplicada y si tuvieron transformación hemorrágica.

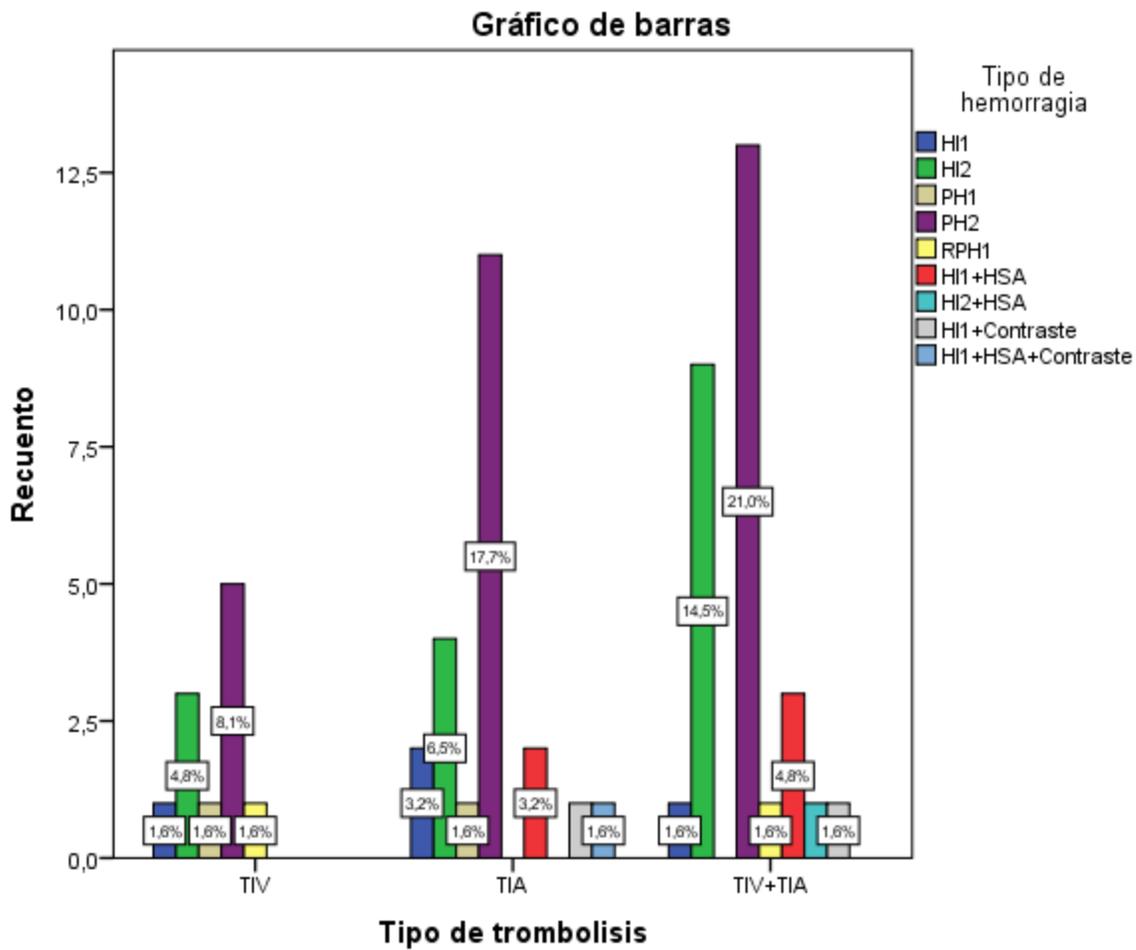


Fig. 13: Diagrama de barras en el que se representan los casos que tuvieron transformación hemorrágica (n=62), relacionando el tipo de hemorragia con el tipo de trombolisis recibida.

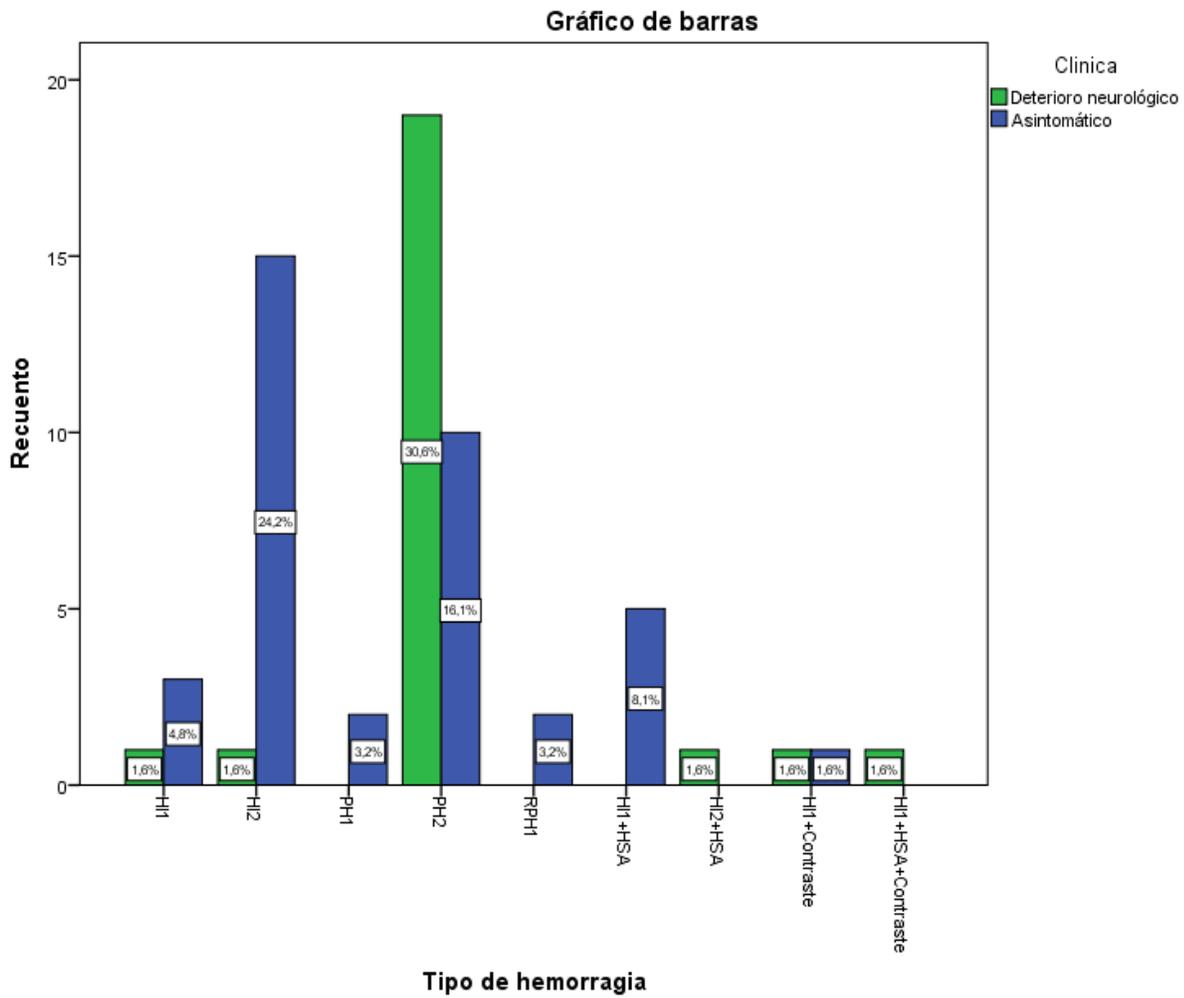


Fig. 14: Diagrama de barras en el que se representan los pacientes que tuvieron transformación hemorrágica (n=62), relacionando el tipo de hemorragia con la clínica en el momento de realizar el TC de cráneo de control tras la trombolisis.

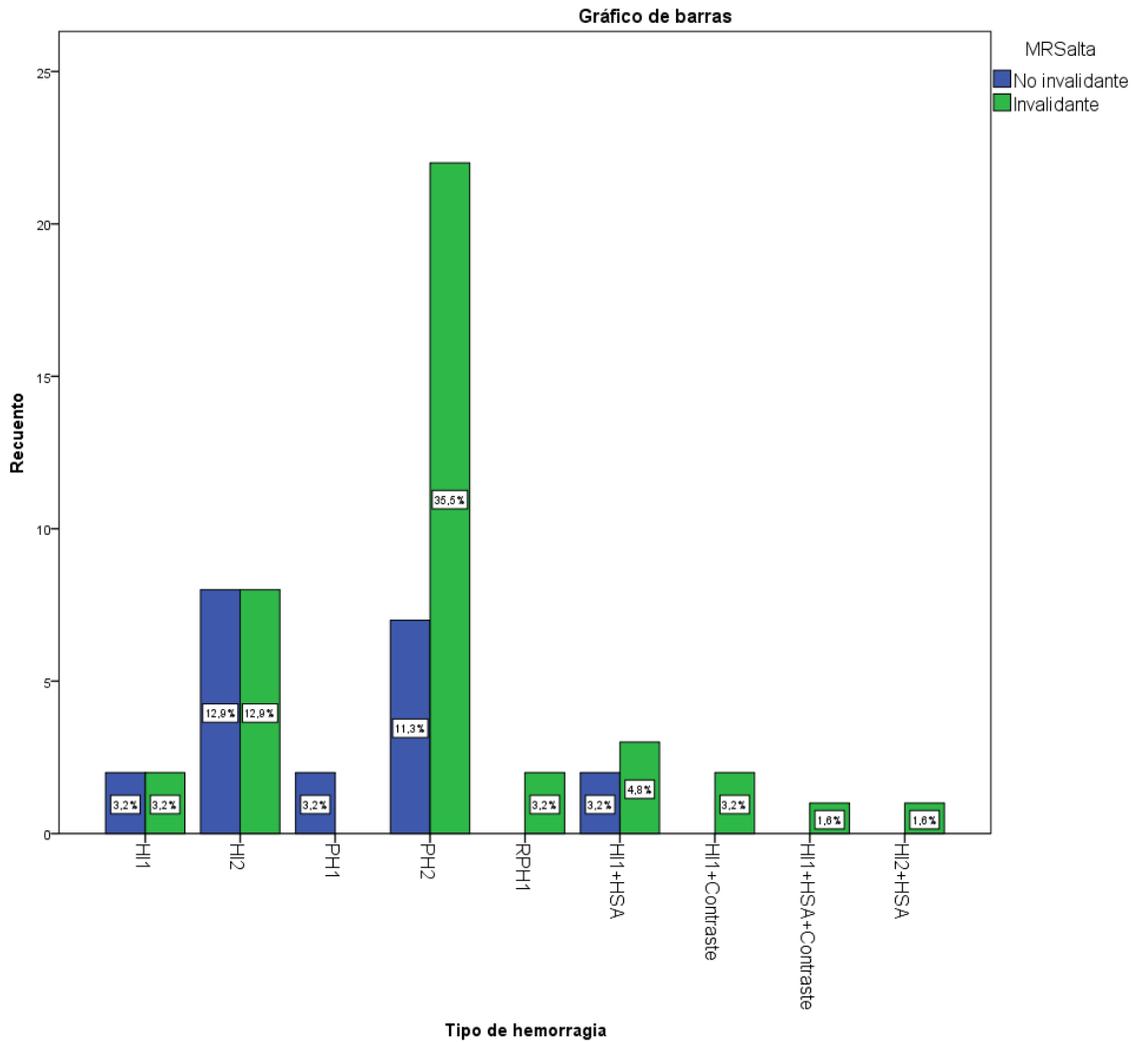


Fig. 15: Diagrama de barras en el que se representan todos los casos con transformación hemorrágica (n=62), relacionando el tipo de hemorragia con la Escala de Ranking modificada al alta (agrupando los valores 0, 1 y 2 como no invalidantes y considerando 3, 4, 5 y 6 como invalidantes).

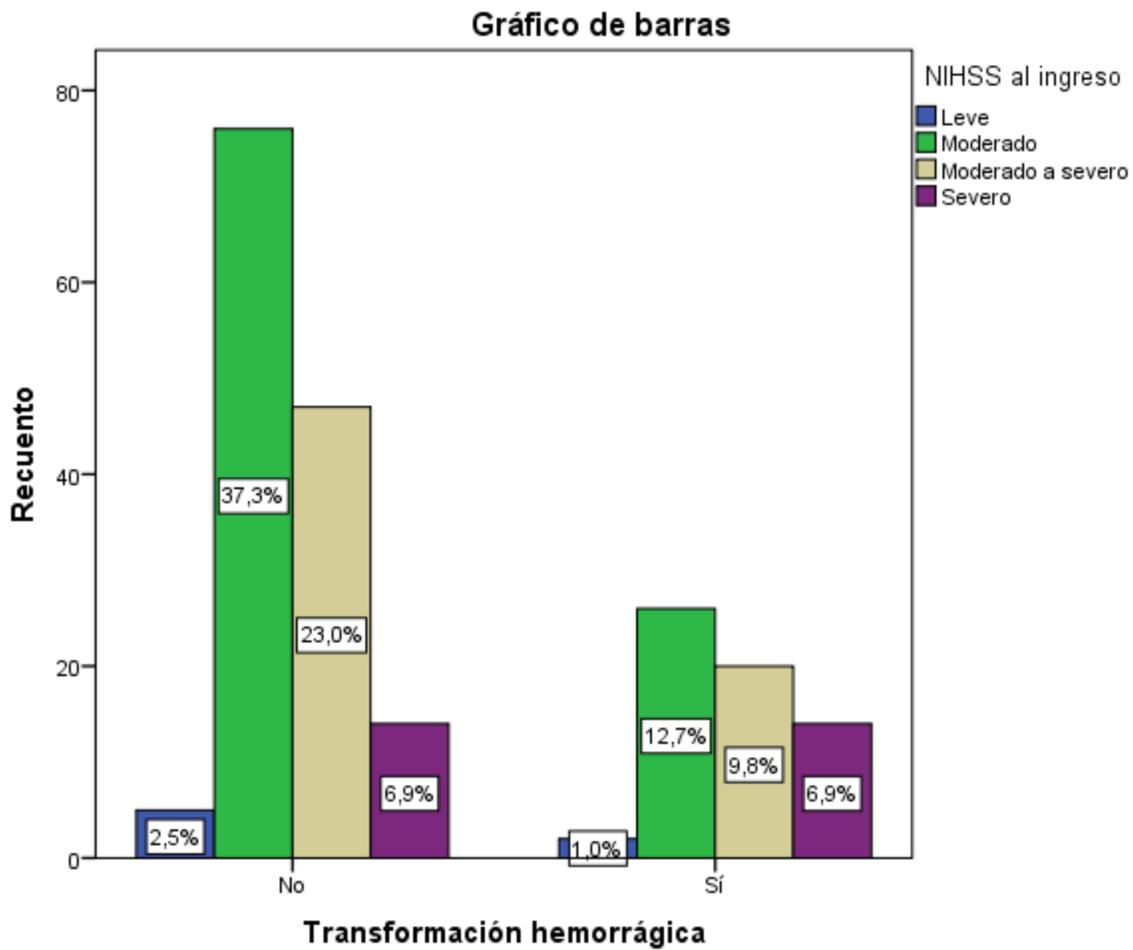


Fig. 16: Diagrama de barras en el que se representa a toda la muestra (n=204) agrupada en casos sin transformación hemorrágica y en casos con transformación hemorrágica, relacionándola con la escala NIHSS al ingreso, agrupada en leve (1-4), moderado (5-15), moderado a severo (16-20) y en severo (21-42).

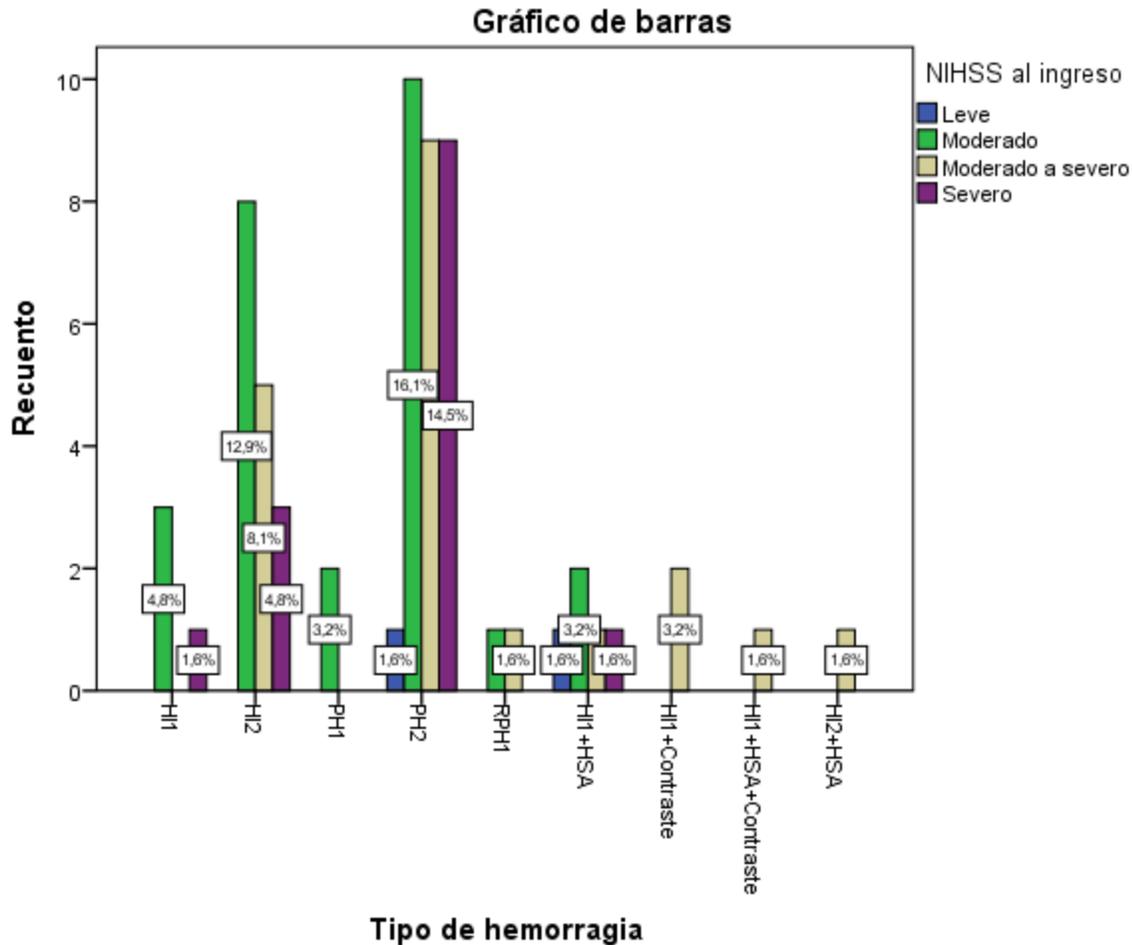


Fig. 17: Diagrama de barras en el que se representan los casos con transformación hemorrágica (n=62), relacionando NIHSS al ingreso (leve: 1-4; moderado: 5-15; moderado a severo: 16-20; severo: 21-42) y el tipo de hemorragia que desarrollaron.

Conclusiones

- Un 30,4% de los pacientes tratados presentaron algún tipo de hemorragia.
- El tipo de hemorragia más frecuente es la PH2 (46,8%) seguido por el HI2 (25,8%), siendo el 75,9% de los casos de PH2 invalidantes frente al 50% de los casos de HI2 basándonos en la MRS al alta. El 51,7% de PH2 tiene un valor de MRS final de 6 (éxito).
- El 33,9% del total de pacientes con transformación hemorrágica tienen un valor de MRS final de 6 (éxito).
- El riesgo de desarrollar un evento hemorrágico es mayor en los pacientes tratados con TIV+TIA (14,2%) que en los pacientes tratados solamente con TIA (10,8%) o solamente con TIV (5,4%).
- El 38,6% de los pacientes presentaba deterioro neurológico en el momento de realizar el

TC de control tras la trombolisis, de estos pacientes el 79,3% tenía una PH2.

Bibliografía / Referencias

1. Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34:106–114.
2. Sussman ES, Connolly ES Jr. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2013; 4:69.
3. Marti-Fabregas J, Martínez-Ramírez S, Martí JL. Hemorragia cerebral tras tratamiento trombolítico intravenoso: ¿es tan fiero el león como lo pintan? Hemorragia cerebral tras tratamiento trombolítico intravenoso. Factores predictivos.
4. Rao NM, Levine SR, Gornbein JA, Saver JL. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke tissue-type plasminogen activator trials. *Stroke.* 2014; 45:2728–2733.