

ORIGINALES

# Determinantes pronósticos asociados con sangrado intracerebral tras la trombólisis en una unidad neurocrítica latinoamericana

## [Determinants of Prognosis Associated with Intracerebral Bleeding After Thrombolysis in a Latin American Neurocritical Care Unit]

LUIS A. DULCEY-SARMIENTO,<sup>A\*</sup> JUAN SEBASTIÁN THERAN-LEON,<sup>B</sup> ALDAHIR QUINTERO-ROMERO,<sup>C</sup> VALENTINA CABRERA-PEÑA,<sup>A</sup> RAFAEL G. PARALES-STRAUCH,<sup>A</sup> EDGAR C. BLANCO-PIMIENTO,<sup>A</sup> MARÍA PAULA CILIBERTI-ARTAVIA,<sup>A</sup> JUAN CAMILO MARTINEZ,<sup>A</sup> JUAN CAMILO MAYORCA<sup>A</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Santander, Colombia

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Santander, Santander, Colombia

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

\* Correspondencia: [luismedintcol@gmail.com](mailto:luismedintcol@gmail.com)

Recibido: 16 junio 2023. Aceptado: 29 agosto 2024

### Resumen

**Introducción:** El ictus isquémico tiene mal pronóstico y supone una pesada carga para la sociedad. La transformación hemorrágica tras la trombólisis intravenosa puede aumentar la morbimortalidad de los pacientes. **Materiales y Métodos:** Mediante un análisis retrospectivo, se evaluaron factores de riesgo relacionados, incluidos el tabaquismo, alcohol, la hiperlipidemia, la diabetes, la anamnesis y los indicadores patológicos. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA para las variables cuantitativas y la prueba  $X^2$  para variables cualitativas. **Resultados:** Se evaluó a 52 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante (rtPA) dentro de las 4.5 h posteriores al inicio de los síntomas. Los resultados mostraron que la edad  $\geq 70$  años, el tabaquismo, la fibrilación auricular, un puntaje  $\geq 20$  en la NIHSS antes de la trombólisis y una presión sistólica  $\geq 160$  mmHg al ingresar y a las 2 h de la trombólisis aumentaron los riesgos de transformación hemorrágica. **Conclusiones:** Conocer los factores de riesgo asociados a la transformación hemorrágica después del tratamiento con rtPA puede ayudar a desarrollar estrategias terapéuticas y reducir el riesgo de estos eventos. Una mejor caracterización de nuestros pacientes latinoamericanos permitirá dirigir estrategias poblacionales en estas cohortes de forma más individualizada. Alentamos el desarrollo de estudios de esta índole en nuestras latitudes.

**Palabras clave:** Accidente cerebrovascular; trombólisis intravenosa; hemorragia cerebral.

### Abstract

**Introduction:** Ischemic stroke has a poor prognosis and is a heavy burden for society. Hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis may increase morbidity and mortality in these patients. **Materials and Methods:** Using a retrospective analysis, related risk factors were recruited for analysis, including smoking, alcohol consumption, hyperlipidemia, diabetes, history, and pathological indicators. Statistical analysis was performed using ANOVA for quantitative variables and chi-square for qualitative variables. **Results:** We studied 52 patients with acute ischemic stroke treated with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) within 4.5 h of symptom onset. Age  $\geq 70$  years, smoking, atrial fibrillation, NIHSS score before thrombolysis  $\geq 20$ , and systolic pressure  $\geq 160$  mmHg during and 2 h after thrombolysis increased the risks of hemorrhagic transformation after thrombolysis. **Conclusions:** Knowledge of the risk factors associated with hemorrhagic transformation after treatment with rt-PA may help to develop treatment strategies and reduce the risk of these events. A better characterization of our Latin American patients will allow directing population strategies in these cohorts in a more individualized way. We encourage the development of studies of this nature in our latitudes.

**Keywords:** Stroke; intravenous thrombolysis; cerebral hemorrhage.

## Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico es una enfermedad común, que provoca una alta morbilidad y mortalidad. A menudo, el pronóstico de los pacientes que sufren un ACV es malo y supone una carga cada vez mayor para las familias y la sociedad.<sup>1</sup> La trombólisis intravenosa con activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante (rtPA) es un enfoque eficaz para tratar el ACV isquémico agudo. Sin embargo, la transformación hemorrágica (TH) tras la trombólisis intravenosa puede aumentar la mortalidad de los pacientes con ACV isquémico.<sup>2</sup> La TH se refiere a la hemorragia intracerebral accidental después de un ACV isquémico agudo y se trata de una complicación común en pacientes con ACV isquémico agudo.<sup>3</sup> Los hematomas parenquimatosos hasta las petequias pequeñas son parte del espectro de la TH. La tasa de TH después de un ACV isquémico agudo oscila entre el 8,5% y el 30%, y el 2,1-9,4% son sintomáticas.<sup>4-6</sup>

La metaloproteinasas de matriz y la fibronectina celular, consideradas biomarcadores de daño endotelial, pueden actuar como predictores de TH después de la trombólisis intravenosa.<sup>7</sup> Estos biomarcadores en suero mejoran la capacidad de predecir la TH. Se ha publicado que la asociación de metaloproteinasas de matriz y fibronectina celular puede mejorar la capacidad predictiva de TH relevante, lo que sugiere que puede ser indispensable el análisis de varios biomarcadores, a fin de lograr la precisión necesaria para que estos biomarcadores sean aplicables.<sup>8</sup> Por lo tanto, resulta muy importante encontrar nuevos biomarcadores que sean aplicables en la práctica clínica.

Las caveolinas, que se componen de caveolina-1, caveolina-2 y caveolina-3, son proteínas estructurales de las caveolas.<sup>9</sup> La caveolina-2 se coexpresa principalmente con la caveolina-1, mientras que la caveolina-3 se expresa específicamente en el músculo esquelético.<sup>10</sup> La caveolina-1 y la caveolina-2 pueden modular la permeabilidad de la barrera hematoencefálica de ratas con isquemia cerebral y glioma.<sup>11-13</sup> Además, la caveolina-1 puede regular la permeabilidad endotelial después de un ACV isquémico.<sup>14</sup> El nivel de caveolina-1 en suero también es un factor predictivo importante de TH después de la administración de rtPA.<sup>15</sup>

El objetivo de este estudio fue investigar los principales factores asociados con el desarrollo de hemorragia cerebral en el contexto de la trombólisis farmacológica en una cohorte latinoamericana, en una unidad de cuidados neurocríticos.

## Materiales y Métodos

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética del hospital latinoamericano donde se llevó a cabo. Se

obtuvo el consentimiento informado de los pacientes o sus familiares.

Entre 2020 y 2022, se analizó retrospectivamente a 52 pacientes con ACV isquémico agudo tratados con rtPA dentro de las 4.5 horas posteriores al inicio de los síntomas. Se excluyó del estudio a los pacientes con inflamación conocida, enfermedades tumorales o infecciosas, aquellos que requirieron trombectomía y si no contaban con muestras de sangre.

Cuando los pacientes ingresaron, se registraron los datos demográficos, los antecedentes, las comorbilidades, el tratamiento médico previo y los indicadores patológicos. Las muestras de sangre para el análisis general se obtuvieron cuando los pacientes llegaron al hospital. Se realizó una tomografía computarizada de perfusión multimodal de cráneo antes de administrar r-tPA, y una de cráneo simple a las 24-36 h para la evaluación de la TH, que se clasificó como infarto hemorrágico tipos 1 y 2, y hemorragia parenquimatosa tipos 1 y 2. Estas variables señaladas se caracterizan como:

- infarto hemorrágico tipo 1: pequeñas petequias en la periferia del infarto.
- infarto hemorrágico tipo 2: petequias confluentes en el área del infarto que no ejercen efecto masa.
- hemorragia parenquimatosa tipo 1: sangre en <30% del área de infarto, que no ejerce efecto masa.
- hemorragia parenquimatosa tipo 2: hemorragia parenquimatosa abierta al sistema ventricular con sangre en >30% del área infartada y evidente efecto masa.

Se extrajeron muestras de sangre antes de administrar rtPA. A continuación, fueron centrifugadas y el suero se almacenó a -80 °C hasta su análisis.

## Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS 22 para el análisis de datos. Los datos se expresan como valores porcentuales y números absolutos. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t de Student y se empleó la prueba  $\chi^2$  para el análisis univariado. Se utilizaron regresiones logísticas multivariantes para analizar la relación entre la TH y los factores de riesgo. Se usó la prueba T para evaluar el efecto estadístico de cada factor en la regresión logística multivariante y la prueba f para la regresión logística multivariante completa. Se estableció el modelo multifactorial final mediante regresión paso a paso. Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

### Análisis de variables después de la administración de rtPA

Se incluyó retrospectivamente a 52 pacientes con ACV isquémico agudo tratados con rtPA dentro de las

4.5 h en el hospital donde se llevó a cabo el estudio. Se los dividió en dos grupos: con hemorragia (12 pacientes) y sin hemorragia (40 pacientes). Los resultados del análisis univariante mostraron que la edad avanzada, el índice de masa corporal alto y el tabaquismo aumentaron la tasa de incidencia de hemorragia tras la trombólisis (Tabla 1). La fibrilación auricular, el alto nivel de proteína C reactiva hipersensible, un nivel elevado de ácido úrico, un puntaje alto en la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) antes de la trombólisis y una presión sistólica alta 2 h después de la trombólisis (especialmente >160 mmHg) también incrementaron el riesgo de hemorragia cerebral.

### Análisis de regresión logística multivariante de hemorragia cerebral después de la administración de rtPA

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante utilizando la TH como variable de respuesta. El método de regresión paso a paso nos hizo

finalizar los elementos contenidos en el modelo. La edad  $\geq 70$  años, el tabaquismo, la fibrilación auricular, un puntaje  $\geq 20$  en la NIHSS antes de la trombólisis y una presión sistólica  $\geq 160$  mmHg al ingresar y 2 h después de la trombólisis aumentaron los riesgos de TH después de administrar rtPA. El área bajo la curva del modelo de regresión logística múltiple fue de 0,954, lo que demuestra la fiabilidad y racionalidad del modelo (Tabla 2).

### Discusión y conclusiones

La TH tras la trombólisis es una complicación del ACV isquémico agudo.<sup>16</sup> Sin embargo, los factores de riesgo y los factores predictivos de TH no están claros para ciertos grupos poblacionales. En estudios previos, se identificaron muchos factores de riesgo para la TH después de la trombólisis intravenosa, incluidos el tabaquismo, la diabetes, la fibrilación auricular, la

TABLA 1  
 Análisis univariante comparando pacientes con hemorragia y sin hemorragia

	Grupo con hemorragia (n = 12)	Grupo sin hemorragia (n = 40)	p
<b>Información básica</b>			
Sexo			0,65
Masculino	5	28	-
Femenino	7	12	-
Edad	71,24 $\pm$ 6,52	61,43 $\pm$ 4,21	0,042
Índice de masa corporal	32,59 $\pm$ 7,54	24,6 $\pm$ 3,47	<0,0001
<b>Factor de riesgo</b>			
Tabaquismo	8	5	0,023
Consumo de alcohol	3	11	0,3984
Hiperlipidemia	10	26	0,195
Diabetes	9	3	0,062
Enfermedad valvular	4	2	0,8646
Fibrilación auricular	8	3	0,0205
<b>Indicadores patológicos</b>			
Presión sistólica antes de la trombólisis (mmHg)	162,79 $\pm$ 25,92	132,54 $\pm$ 19,85	0,025
Presión diastólica antes de la trombólisis (mmHg)	105,42 $\pm$ 12,23	92,47 $\pm$ 8,92	0,268
Glucosa en sangre antes de la trombólisis (mg/dl)	109,56 $\pm$ 28,59	94,62 $\pm$ 16,45	0,498
Puntaje de la NIHSS antes de la trombólisis	20,72 $\pm$ 6,49	16,25 $\pm$ 3,86	<0,0001
Plaquetas antes de la trombólisis ( $\times 10^9/l$ )	262,55 $\pm$ 48,47	229,65 $\pm$ 42,79	0,601
Presión sistólica a las 2 h de la trombólisis (mmHg)	162,49 $\pm$ 13,82	142,75 $\pm$ 13,61	<0,0001
Presión diastólica a las 2 h de la trombólisis (mmHg)	98,22 $\pm$ 11,24	89,42 $\pm$ 7,95	0,429

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale.

TABLA 2

Análisis de regresión logística multivariante de factores de riesgo para transformación hemorrágica en el momento de la trombólisis

Índice	RR (IC95%)
Edad $\geq 70$	3,42 (2,24-4,26)
Tabaquismo	1,6 (1,2-2,35)
Fibrilación auricular	2,66 (2,15-3,29)
Puntaje de la NIHSS $\geq 20$ antes de la trombólisis	6,429 (4,32-8,95)
Presión sistólica al comenzar la trombólisis (mmHg)	4,2 (3,09-5,62)
Presión sistólica a las 2 h de la trombólisis (mmHg)	7,495 (5,48-9,16)

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; RR = riesgo relativo; IC95% = intervalo de confianza del 95%.

hipertensión, los niveles de glucosa en suero y los antecedentes de ACV.<sup>17</sup>

En este estudio, la edad  $\geq 70$  años, el tabaquismo, la fibrilación auricular, un puntaje  $\geq 20$  en la NIHSS antes de la trombólisis y una presión sistólica alta antes y 2 h después de la trombólisis fueron factores de riesgo de TH asociada a la trombólisis intravenosa con rtPA. Estos hallazgos pueden sugerir la influencia de las fluctuaciones de la presión arterial en el resultado del ACV y el curso de la enfermedad, y el control de los niveles absolutos de presión arterial y la variabilidad de la presión arterial pueden ser objetivos terapéuticos.<sup>18-20</sup>

Una limitación de este estudio es su diseño retrospectivo de centro único, que puede haber resultado en un sesgo de selección. Además, los altos niveles de glucosa al ingresar, el tiempo de inicio del tratamiento y la rigidez arterial también son otros posibles factores que pueden contribuir a la TH. Nuestros resultados dan soporte a futuras investigaciones encaminadas a validar predictores más individualizados en cohortes latinoamericanas frente a este catastrófico evento denominado hemorragia cerebral tras la trombólisis. Alentamos la realización de estudios de este tipo en nuestras latitudes para dar respuesta a los interrogantes aquí planteados, así como los que puedan surgir a lo largo del tiempo.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Modrego PJ. The risk of symptomatic intracranial hemorrhage after thrombolysis for acute stroke: Current concepts and perspectives. *Ann Indian Acad Neurol* 2019; 22(3): 336-340. [https://doi.org/10.4103/aian.AIAN\\_323\\_18](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_323_18)
2. Charbonnier G, Bonnet L, Biondi A, Moulin T. Intracranial bleeding after reperfusion therapy in acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2020; 11: 629920. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.629920>
3. Tsiygoulis G, Kargiotis O, De Marchis G, Kohrmann M, Sandset EC, Karapanayiotides T, et al. Off-label use of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical appraisal of randomized and real-world evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 1756286421997368. <https://doi.org/10.1177/1756286421997368>
4. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6(1): I-LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
5. Toyoda K, Koga M, Iguchi Y, Itabashi R, Inoue M, Okada Y, et al. Guidelines for intravenous thrombolysis (recombinant tissue-type plasminogen activator), the third edition, march 2019: A guideline from the japan stroke society. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2019; 59(12): 449-491. <https://doi.org/10.2176/nmc.st.2019-0177>
6. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimos L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2023; 8(1): 8-54. <https://doi.org/10.1177/23969873221150022>
7. Han TS, Gulli G, Fry CH, Affley B, Robin J, Fluck D, et al. Adverse consequences of immediate thrombolysis-related complications: a multi-centre registry-based cohort study of acute stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2022; 53(1): 218-227. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02523-2>
8. Botelho A, Rios J, Fidalgo AP, Ferreira E, Nzwalo H. Organizational factors determining access to reperfusion therapies in ischemic stroke-systematic literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(23): 16357. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316357>
9. Lin S-F, Chen C-F, Hu H-H, Ho B-L, Chen C-H, Chan L, et al. Comparison of different dosages of alteplase in atrial fibrillation-related acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis: A nationwide, multicenter, prospective cohort study in Taiwan. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(3): e023032. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023032>
10. Bagoly Z, Szegedi I, Kálmándi R, Tóth NK, Csiba L. Markers of coagulation and fibrinolysis predicting the outcome of acute ischemic stroke thrombolysis treatment: A review of the literature. *Front Neurol* 2019; 10: 513. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00513>
11. Zhou Y, Yan S, Song X, Gong Y, Li W, Wang M, et al. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Hubei, China: a survey of thrombolysis rate and barriers. *BMC Neurol* 2019; 19(1): 202. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1418-z>
12. Evans NR, Sibson L, Day DJ, Agarwal S, Shekhar R, Warburton EA. Hyperacute stroke thrombolysis via telemedicine: a multicentre study of performance, safety and clinical efficacy. *BMJ Open* 2022; 12(1): e057372. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057372>
13. Ng SH-X, Wong AWK, Chen CH, Tan CS, Müller-Riemenschneider F, Chan BPL, et al. Stroke factors associated with thrombolysis use in hospitals in Singapore and US: A cross-registry comparative study. *Cerebrovasc Dis* 2019; 47(5-6): 291-298. <https://doi.org/10.1159/000502278>
14. Herath HMMTB, Rodrigo C, Alahakoon AMBD, Ambawatte SB, Senanayake S, Senanayake B, et al. Outcomes of stroke patients undergoing thrombolysis in Sri Lanka; an observational prospective study from a low-middle income country. *BMC Neurol* 2021; 21(1): 434. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02475-3>
15. Nordanstig A, Curtze S, Gensicke H, Zinkstok SM, Erdur H, Karlsson C, et al. EndoVascular treatment and Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients (EVA-TRISP) registry:

- basis and methodology of a pan-European prospective ischaemic stroke revascularisation treatment registry. *BMJ Open* 2021; 11(8): e042211. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042211>
16. Koga M, Yamamoto H, Inoue M, Asakura K, Aoki J, Hamasaki T, et al. Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: A randomized controlled trial: A randomized controlled trial. *Stroke* 2020; 51(5): 1530-1538. <https://doi.org/10.1161/STROKEA-HA.119.028127>
  17. Fu Q, Wang X, Zhang D, Shi L, Wang W, Guo Z, et al. Improving thrombolysis for acute ischemic stroke: The implementation and evaluation of a theory-based resource integration project in China. *Int J Integr Care* 2022; 22(1): 9. <https://doi.org/10.5334/ijic.5616>
  18. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gasecki D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J* 2021; 6(2): XLVIII-LXXXIX. <https://doi.org/10.1177/23969873211012133>
  19. Rotimi OR, Ajani IF, Penwell A, Lari S, Walker B, Nathaniel TI. In acute ischemic stroke patients with smoking incidence, are more women than men more likely to be included or excluded from thrombolysis therapy? *Womens Health (Lond Engl)* 2020; 16: 1745506520922760. <https://doi.org/10.1177/1745506520922760>
  20. Sykora M, Kellert L, Michel P, Eskandari A, Feil K, Rémi J, et al. Thrombolysis in stroke with unknown onset based on non-contrast computerized tomography (TRUST CT). *J Am Heart Assoc* 2020; 9(4): e014265. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014265>

**Cómo citar este artículo:** Dulcey-Sarmiento LA, Theran-Leon JS, Quinterio-Romero A, et al. **Determinantes pronósticos asociados con sangrado intracerebral tras la trombólisis en una unidad neurocrítica latinoamericanas.** RATI. 2024;41:e878.29082024.

