



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

SERVICIO DE NEUROLOGÍA

**“HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS INCIDENTALS DE
ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO EN PACIENTES CON
HEMORRAGIA INTRACEREBRAL HIPERTENSIVA”**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA**



PRESENTA

DRA. GABRIELA ARANGO SALAZAR

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. MEDARDO ALEJANDRO GONZALEZ MUÑOZ

ASESOR DE TESIS

DRA. ANGÉLICA RUIZ FRANCO

MÉXICO, D.F.

JULIO 2015



REGISTRO: HJM 0023/15-R



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

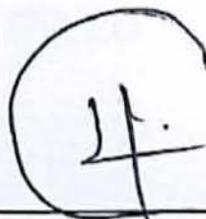
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN



DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA
UNIDAD DE ENSEÑANZA
POSGRADO



DR. MEDARDO ALEJANDRO GONZALEZ MUÑOZ
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA



DRA. ANGÉLICA RUIZ FRANCO
ASESOR DE TESIS

REGISTRO: HJM 0023/15-R

TÍTULO

“HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS INCIDENTALS DE ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO EN PACIENTES CON HEMORRAGIA INTRACEREBRAL HIPERTENSIVA”

ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	14
OBJETIVOS	15
- Objetivo general	15
- Objetivos específicos	15
HIPÓTESIS	16
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	17
- Tipo de estudio	17
- Tamaño de muestra	17
- Criterios de selección de muestra	17
- Definición de variables	18
- Definiciones conceptuales y operacionales	19
CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	33
ANEXOS	34
BIBLIOGRAFÍA	35

HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS INCIDENTALS DE ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO EN PACIENTES CON HEMORRAGIA INTRACEREBRAL HIPERTENSIVA

RESUMEN

La hemorragia intracerebral en México mostró una incidencia de 5/100.000 habitantes. La hipertensión arterial sistémica es el factor de riesgo más importante para la hemorragia cerebral espontánea. La hemorragia intraparenquimatosa resulta de la ruptura de las pequeñas arterias penetrantes que emanan de las arterias basilar, cerebral anterior, cerebral media o posterior. Los cambios degenerativos en la pared del vaso inducida por hipertensión crónica reducen la complianza y aumentan la probabilidad de rotura espontánea.

La enfermedad de pequeño vaso cerebral tipo 1, es causa de hemorragía, pero también de otras lesiones como infartos lacunares, leucoaraiosis y microsangrados. Por lo que en el presente estudio se realizará una revisión de hallazgos por enfermedad de pequeño vaso encontrados por tomografía de cráneo en pacientes con diagnóstico de hemorragia cerebral hipertensiva. Se tomarán datos clínicos del expediente médico y se revisarán los estudios de TAC de craneo al ingreso, además se analizar los datos obtenidos en el sistema SPSS 20.0

MARCO TEÓRICO

La hemorragia intracerebral (HIC) espontanea es la colección hemática dentro del parénquima cerebral producido por rotura vascular –no traumática ni aneurismática– cuya forma, tamaño y localización son dependientes de la edad y la etiología.¹⁹

En series de países occidentales, la HIC comprende del 5 al 19% de la enfermedad vascular cerebral (EVC), con importantes diferencias étnicas que explican una mayor frecuencia entre hispanos, asiáticos y afroamericanos que viven en aquellos países.^{2,4,16,30,31} En América Latina, estudios de series hospitalarias del Ecuador, México, Chile y Argentina informan una frecuencia del 23 al 40%.^{1,5,7,22,29,31}

En México, el registro de vigilancia epidemiológica hospitalaria BASID mostro una incidencia para EVC de 381,3 por 100.000 habitantes, correspondiendo a la HIC una tasa de 55/100.000, esto es, una frecuencia del 20,5%.⁵

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante para la hemorragia intracerebral espontánea. La prevalencia de hipertensión arterial en México es de 31.5%, y es más alta en adultos con obesidad que en adultos con índice de masa corporal normal, y en adultos con diabetes 65.6%, que sin esta enfermedad. Además, durante la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 se pudo observar que del 100% de adultos hipertensos 47.3% desconocía que padecía hipertensión arterial.⁹

La hipertensión aumenta el riesgo de hemorragia intracerebral, sobre todo en personas que no se apegan a la medicación antihipertensiva. En el programa de detección y seguimiento de hipertensión, las personas con hipertensión (definida como una presión arterial diastólica de al menos 95 mm Hg) de 30 a 69 años de edad y que recibieron tratamiento antihipertensivo estándar tenía riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular (incluyendo hemorragia intracerebral) de 1,9 por 100 personas, en comparación con un riesgo de 2.9 por cada 100 personas en los que recibieron la atención comunitaria de rutina.¹⁷

El uso excesivo de alcohol también aumenta el riesgo de hemorragia intracerebral por alterar la coagulación y afectar directamente la integridad de los vasos cerebrales.^{14,20} Otros factores de riesgo menos establecidos incluyen los niveles de colesterol en suero de menos de 160 mg por decilitro (4,1 mmol por litro), en particular entre los pacientes con hipertensión y factores genéticos tales como mutaciones en los genes que codifican la subunidad α del factor XIII (que está implicado en la formación de fibrina reticulada). La angiopatía amiloide cerebral, que se caracteriza por la deposición de proteína β -amiloide en los vasos sanguíneos de la corteza cerebral y leptomeninges es otro factor de riesgo para la hemorragia intracerebral, en particular en personas de edad avanzada.¹⁸

Patofisiología. Hemorragias intracerebrales ocurren comúnmente en los lóbulos cerebrales, ganglios basales, tálamo, tronco encefálico (predominantemente el puente), y cerebelo. Extensión en los ventrículos se produce en asociación con, grandes hematomas profundos.

La hemorragia intraparenquimatosa resulta de la ruptura de las pequeñas arterias penetrantes que emanan de las arterias basilar o la cerebral anterior, media o posterior. Los cambios degenerativos en la pared del vaso inducida por hipertensión crónica reducen la complianza y aumentan la probabilidad de rotura espontánea. En 1868, Charcot y Bouchard

atribuían sangrado a la ruptura en los puntos de dilatación en las paredes de las arteriolas pequeñas (microaneurismas).^{6,12,33} Estudios en microscopio electrónico sugieren que el mayor sangrado se produce en o cerca de la bifurcación de las arterias afectadas, donde la degeneración prominente de la media y músculo liso se puede ver.⁶

La presencia del hematoma inicia edema y daño neuronal en el parénquima circundante. El líquido comienza a juntarse inmediatamente en la región alrededor del hematoma, y el edema suele persistir hasta cinco días, aunque se ha observado a las dos semanas después de un evento cerebrovascular. Edema temprano alrededor del hematoma resulta de la liberación y acumulación de proteínas séricas osmóticamente activas del coágulo. El edema vasogénico y citotóxico continúa posteriormente debido a la alteración de la barrera hemato-encefálica, el fallo de la bomba de sodio, y la muerte neuronal. La muerte neuronal alrededor del hematoma es predominantemente necrótico, la evidencia reciente sugiere la presencia de apoptosis asociado a la expresión del factor nuclear kB en los núcleos de células neural.

Enfermedad de pequeño vaso cerebral. El término enfermedad de pequeño vaso cerebral se refiere a un grupo de procesos patológicos con diversas etiologías que afectan a las pequeñas arterias, arteriolas, vénulas y capilares del cerebro. La enfermedad de pequeño vaso relacionada con hipertensión, la edad, y la angiopatía amiloide cerebral son las formas más comunes.

Clasificación. Las enfermedades de los vasos pequeños son principalmente enfermedades sistémicas que afectan a diversos órganos y partes del cuerpo. En algunos casos, el cerebro puede ser un objetivo principal de estas enfermedades, y las lesiones y los efectos de estas enfermedades incluso podría ser confinado al cerebro; en otros casos, las áreas cerebrales pueden no verse afectados en absoluto.

Hay diferentes tipos de enfermedades de los vasos pequeños y se propone una clasificación etiopatogénica simplificada en la tabla 1.²⁷

Tabla 1. Clasificación etiopatogénica de enfermedad de pequeño vaso cerebral
<p>Tipo 1: arteriosclerosis (enfermedad de pequeño vaso relacionado a la edad y factor de riesgo vascular)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrosis fibrinoide • Lipohialinosis • Microateroma • Microaneurismas (sacular, lipohialinotico, fusiforme asimétrico, sangrado global) • Desorganización arterial segmental
<p>Tipo 2: angiopatía amiloide cerebral adquirida o hereditaria</p>
<p>Tipo 3: enfermedad de pequeño vaso genética o inherente distinta de angiopatía amiloide cerebral Por ejemplo, CADASIL, CARASIL, demencia hereditaria multi-infarto del tipo Swedish, MELAS, enfermedad de Fabry, vasculopatía cerebroretinal hereditaria, retinopatía con endotelopatía hereditaria, ictus y nefropatía, enfermedad de pequeño vaso causada por mutaciín de COL4A1</p>
<p>Tipo 4: enfermedad de pequeño vaso mediado inmunológicamente e inflamatoria Por ejemplo, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg Strauss, poliangiopatía microscópica, purpura de Henoch Schönlein, vasculitis crioglobulinemica, angeítis leucocitoclástica, angeítis primaria del SNC, síndrome de Sneddon, vasculitis sistémica secundaria a infecciones, vasculitis del SN asociado con enfermedad de tejido conectivo, LES, síndrome de Sjögren, vasculitis reumatoide, esclerodermia, y dermatomiositis.</p>
<p>Tipo 5: colagenosis venosa</p>
<p>Tipo 6: otras enfermedades de pequeño vaso Por ejemplo, angiopatía post radiación y degeneración de microvaso no amiloide en enfermedad de Alzheimer</p>

La arteriosclerosis desde el punto de vista patológico, se caracteriza principalmente por la pérdida de células de músculo liso de la túnica media, depósitos de material fibrohialino, estrechamiento de la luz, y engrosamiento de la pared del vaso. Esta forma de la enfermedad es común y sistémica, también afecta riñones, retinas y está fuertemente asociado con el envejecimiento, la diabetes, y en particular, la hipertension.¹³ Por esta razón, es también llamada enfermedad de pequeño vaso hipertensiva. Otras características patológicas posibles de esta forma de microangiopatía son manifestaciones distales de la aterosclerosis (microateroma) y la presencia de vasos alargados y dilatadas (microaneurismas).

Las consecuencias de la enfermedad de vasos pequeños en el parénquima cerebral son principalmente lesiones localizadas en las estructuras subcorticales como infartos lacunares, lesiones de sustancia blanca, grandes hemorragias, y microhemorragias.

Manifestaciones clínicas. Al igual que otros subtipos de EVC, se presenta de forma súbita o con síntomas rápidamente progresivos. Es frecuente el déficit neurológico máximo al inicio, así como síntomas acompañantes sugestivos de aumento de la presión intracraneal tales como cefalea, náusea y vómito. La HIC supratentorial puede presentarse con déficit neurológico sensitivo-motor contralateral y las infratentoriales con compromiso de nervios craneales, ataxia, nistagmus o dismetría. Las crisis convulsivas aparecen en el 5-15% de las HIC supratentoriales y los signos meníngeos se presentan en HIC con apertura al sistema ventricular o espacio subaracnoideo.²⁶

Uno de cada 4 pacientes sufre de deterioro neurológico en las primeras 24 h, secundario a extensión del hematoma, aumento de sangre ventricular o edema, aunque pueden presentarse también entre la segunda y tercera semana. Como se muestra en la tabla 2, la localización del hematoma y sus características de presentación pueden orientar a su posible etiología.³⁸

Tabla 2. Etiología probable de HIC según edad, localización y otras características		
Edad	Sitio	Etiología probable
Joven	Lobar	Malformación vascular
>75 años, no hipertenso	Lobar	Amiloidea
Adulto	Ganglios basales	Hipertensiva (78-88%)
Joven	Ganglios basales	Hipertensiva (11%)
Adulto hipertenso	Lobar	Hipertensiva (20-30%)
Joven	Cerebelo	Malformación vascular
Adulto hipertenso	Cerebelo	Hipertensiva
Joven/toxemia	Ganglios basales	Hipertensiva
Joven/puerperio	Lobar	Trombosis venosa
Sujeto añoso	Lobar/ganglios/edema	Tumor

Diagnóstico. Aunque la aparición rápida de anomalías y una disminución del nivel de conciencia sugieren el diagnóstico de hemorragia intracerebral, distinguir definitivamente entre infarto cerebral y hemorragia intracerebral requiere imágenes cerebrales.

En la tomografía craneal inicial, la ubicación y el tamaño del hematoma, la presencia de sangre ventricular, y la ocurrencia de la hidrocefalia deben tenerse en cuenta. Solo pacientes seleccionados deberán someterse a angiografía convencional en busca de causas secundarias de hemorragia intracerebral, como aneurismas, malformaciones arteriovenosas, y vasculitis. Zhu et al. Informaron anomalías en la angiografía en 49% de los pacientes con hemorragia lobar y 65% de los pacientes con hemorragia intraventricular aislado. También informaron que el 48% de los pacientes eran normotensos y 45 años de edad o más joven tenía anomalías en la angiografía, mientras que los pacientes hipertensos que eran mayores de 45 años de edad no tenían anomalías vasculares subyacentes.⁸

Las directrices de la American Heart Association recomiendan angiografía para todos los pacientes sin una causa clara de la hemorragia que son candidatos a cirugía, en particular los jóvenes pacientes sin hipertensión cuya condición es clínicamente estable.²³ La resonancia magnética con gadolinio como medio de contraste y la angiografía de resonancia magnética también puede utilizarse para identificar causas secundarias de hemorragia intracerebral. La angiografía convencional también debe ser considerada en pacientes que tienen hemorragia subaracnoidea asociada a un hematoma parénquimatoso y en pacientes con hemorragias recurrentes.

Neuroimagen correlacionado con enfermedad de pequeño vaso. Como se mencionó anteriormente, las consecuencias de la enfermedad de vasos pequeños en el parénquima cerebral son heterogéneas, que abarca las manifestaciones isquémicas y hemorrágicas. Lesiones en sustancia blanca. Leucoaraiosis que significa rarefacción de la sustancia blanca, actualmente se ha determinado que es consecuencia de la enfermedad de pequeño vaso. Las lesiones de sustancia blanca en resonancia magnética son vistas como áreas más o menos confluentes, bilateral y simétricamente situadas en la sustancia blanca hemisférica y que aparecen hiperintensas en las imágenes en ponderación T2 y FLAIR (recuperación de inversión de líquido atenuada). Los correlatos por tomografía de cráneo son áreas periventriculares o subcorticales hipodensas. Por definición, estas lesiones no deben ser adyacentes a las áreas focales de daño cortical o agrandamiento ventricular para distinguirlos de los efectos de grandes infartos focales en la sustancia blanca.¹⁵

Para determinar el tamaño de infarto lacunar no existe un consenso total; el diámetro máximo aceptado para la definición de un infarto lacunar suele ser de 15 mm derivado de

los estudios patológicos originales.¹¹ Un consenso sobre el diámetro mínimo es más difícil de establecer; un estudio multinacional en curso ha elegido un tamaño de corte de 3 mm.³⁵ Los infartos lacunares se ven típicamente en lugares tales como los ganglios basales, cápsula interna, el tálamo, y la protuberancia. En IRM se definen como lesión hipointensa en las secuencias potenciadas en T1.

Recientemente, ha habido un creciente interés en la importancia clínica de infartos lacunares y lesiones de sustancia blanca, particularmente en relación con la función cognitiva. Sin embargo, ha incrementado el número de casos reportados de lesiones lacunares ubicadas estratégicamente asociados con alteraciones cognitivas desde la fase aguda de la lesión y enfermedad cerebrovascular.³⁴ Más importante aún, los infartos lacunares se asocian con el deterioro cognitivo y la aparición de demencia durante el seguimiento.^{25,39} Los factores que están asociados con el deterioro cognitivo en infartos lacunares son presencia de múltiples infartos lacunares y ubicación.

El deterioro cognitivo también se asocia con los llamados infartos lacunares silenciosas, que son infartos no relacionados con enfermedad cerebrovascular clínicamente evidente y fueron encontrados casualmente en neuroimagen.^{36,37}

Tratamiento. Puede ser médico o quirúrgico e idealmente debe ofrecerse en unidades de terapia intensiva. Para su elección debe considerarse la edad, escala de Glasgow, tamaño y localización del hematoma, desplazamiento de la línea media, apertura ventricular, hidrocefalia y etiología.²¹ El objetivo principal del tratamiento es reducir la PIC y prevenir complicaciones. Se basa en protección de la vía aérea, plaquetas, uso de vitamina K en algunos pacientes y manejo de la presión arterial, considerando siempre que la reducción brusca de las cifras tensionales reduce la presión de perfusión cerebral, empeora el daño cerebral y se asocia con mayor mortalidad, por lo que no se recomienda. Otras medidas recomendadas incluyen: 1) manitol para el manejo de la PIC, manteniendo osmolaridad sérica de 300-320 mOsm/kg y evitar la hipovolemia.²

Tratamiento quirúrgico. El manejo quirúrgico de la HIC supratentorial sigue siendo controvertido. La ausencia de estudios con metodología adecuada ha tenido como principal inconveniente el origen de las evidencias a partir de series de casos. El estudio STICH (Surgical Treatment in Intracerebral Haemorrhage) asignó en forma aleatoria a pacientes con HIC supratentorial para ser tratados con evacuación del hematoma, o tratamiento médico. La evaluación de mortalidad y estado funcional de los sobrevivientes a los 6 meses produjo valores semejantes en los 2 grupos (mortalidad: 36% en el grupo quirúrgico, 37%

en el no quirúrgico). El único grupo que mostró un posible beneficio del tratamiento quirúrgico fue el de pacientes con hematomas lobares ubicados a 1 cm o menos de la superficie cortical.⁵⁵ Existe consenso generalizado en que pacientes con hemorragia cerebelosa y deterioro neurológico se benefician de evacuación quirúrgica, al igual que aquellos con HIC secundaria a ruptura de aneurisma, MAV o angioma cavernoso, especialmente en pacientes con expectativa de vida favorable y lesiones accesibles.⁵⁷ Se sugiere también tratamiento quirúrgico en pacientes jóvenes con HIC lobar de tamaño moderado a severo con deterioro neurológico progresivo.²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México, el registro de vigilancia epidemiológica hospitalaria BASID mostró una incidencia para enfermedad vascular cerebral de 381,3 por 100.000 habitantes, correspondiendo a la hemorragia intracerebral una tasa de 55 por 100.000 habitantes, esto es, una frecuencia del 20,5%.

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante para la hemorragia intracerebral espontánea. La prevalencia de hipertensión arterial en México es de 31.5%, y es más alta en adultos con obesidad que en adultos con índice de masa corporal normal, y en adultos con diabetes 65.6%, que sin esta enfermedad. Además, durante la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 se pudo observar que del 100% de adultos hipertensos 47.3% desconocía que padecía hipertensión arterial.

La enfermedad de pequeño vaso está asociada al envejecimiento, diabetes, pero de particular importancia la hipertensión arterial. Las consecuencias de la enfermedad de pequeño vaso en el parénquima cerebral son lesiones localizadas en estructuras subcorticales como hemorragias grandes, microsangrados, infartos lacunares, lesiones en sustancia blanca. Por lo que se plantea buscar otras lesiones por enfermedad de pequeño vaso en pacientes con el diagnóstico de hemorragia intracerebral para determinar la frecuencia de esta asociación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué hallazgos tomográficos incidentales de enfermedad de pequeño vaso encontraremos en pacientes con hemorragia intracerebral hipertensiva?

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Debido a que la enfermedad de pequeño vaso tiene un papel importante en la enfermedad vascular cerebral hemorrágica, se ve asociado a otras lesiones subcorticales como infartos lacunares, lesiones de sustancia blanca, que es causa importante de déficit cognitivo y pérdida funcional de los pacientes, estas a su vez están relacionadas a su localización y al número de lesiones cerebrales.

En la actualidad los estudios de imagen como tomografía de cráneo y resonancia magnética se usan para su detección. En este estudio se revisarán imágenes de tomografía de cráneo ya que a la totalidad de pacientes que se ingresan al servicio de neurología cuentan con este estudio. Al ser determinado la frecuencia de estas lesiones se podrán realizar intervenciones preventivas y terapéuticas en relación al déficit cognitivo y funcional.

Al demostrar la importancia y alta frecuencia de estas lesiones en estudio de tomografía, se justificaría incluso la necesidad de estudios de resonancia magnética a todos los pacientes que cuenten con este diagnóstico.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

Objetivo General

Identificar hallazgos tomograficos incidentales de Enfermedad de pequeño vaso cerebral en pacientes con Hemorragia intracerebral hipertensiva.

Objetivos Particulares

1. Determinar diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, tiempo de evolución y apego a tratamiento antihipertensivo.
2. Identificar presencia de otras comorbilidades asociadas: diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, alcoholismo y tabaquismo.
3. Clasificar las lesiones hemorrágicas de acuerdo a volumen y localización.
4. Identificar en estudio de tomografía de cráneo simple lesiones de pequeño vaso: infartos lacunares y leucoaraiosis.
5. Buscar diferencias de los hallazgos de enfermedad de pequeño vaso en relación al tiempo de evolución de HAS.
6. Determinar diferencias en los hallazgos tomográficos en relación al número de comorbilidades presentadas por los pacientes.

HIPOTÉISIS

Los pacientes con Hemorragia intracerebral hipertensiva presentan incidentalmente otros hallazgos de Enfermedad de pequeño vaso cerebral.

HIPOTÉISIS NULA (H₀)

Los pacientes con Hemorragia intracerebral hipertensiva no presentan otros hallazgos de Enfermedad de pequeño vaso cerebral.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO.

Enfoque cuantitativo

TIPO DE ESTUDIO.

Estudio observacional, transversal, retrospectivo.

MATERIAL Y METODOS.

En el presente estudio se realizará búsqueda del historial clínico en los expedientes médicos de los pacientes que se ingresaron al servicio de Neurología con el diagnóstico de Hemorragia intracerebral hipertensiva de enero del 2012 a enero del 2015.

Posteriormente se realizará análisis de imagen de tomografía de cráneo simple para determinar características de lesión hemorrágica y buscar lesiones de pequeño vaso: infartos lacunares y leucoaraiosis.

Se vaciará información en programa SPSS 20.0 para posterior análisis.

TAMAÑO DE MUESTRA.

Muestra: En el servicio de Neurología ingresaron del 1º de enero al 31 de diciembre del 2014 un total de 26 pacientes con diagnóstico de hemorragia intracerebral hipertensiva. Se estudiarán pacientes de enero del 2012 a enero del 2015, por lo que se hace un cálculo de muestra de 78 pacientes.

Tipos de muestra: no probabilístico.

Población: hombres y mujeres con diagnóstico de hemorragia intracerebral hipertensiva mayores de 18 años de edad.

Unidad de la muestra: no probabilística consecutiva.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Hemorragia intracerebral hipertensiva mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hemorragia parenquimatosa de causa aneurismática, traumática y los casos previamente conocidos con malformaciones vasculares cerebrales, tumor cerebral o cáncer sistémico.
- Sujetos que estén tomando anticoagulantes orales.
- En los pacientes que en su historial clínico se determine que previo a presentar la hemorragia intracerebral hayan tomado algún medicamento o drogas ilícitas que tenga efecto de incrementar la presión arterial.
- Aquellos pacientes que cuenten con estudio de tomografía de cráneo de mala calidad, que no permitan la identificación de las lesiones.
- Pacientes que no tengan estudio de tomografía de cráneo simple.

DEFINICION DE VARIABLES.**Variable independiente: (x)**

- Diagnóstico de hemorragia intracerebral

Variable dependiente: (y)

- Enfermedad de pequeño vaso cerebral: infarto lacunar, leucoaraiosis.

Cualitativas:

- Sexo
- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Consumo de drogas ilícitas
- Consumo de otros medicamentos que incrementen la presión arterial
- Hipertensión arterial sistémica
- Dislipidemia: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
- Diabetes mellitus
- Leucoaraiosis
- Infarto lacunar
- Localización de hemorragia intracerebral

Cuantitativas:

- Edad
- Volumen de hemorragia intracerebral

Definición conceptual y operacional.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Diabetes mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina. El diagnóstico se realiza con cualquiera de los siguientes criterios: Glucemia casual en plasma venoso ≥ 200 mg/dL. Glucemia en ayunas en plasma venoso ≥ 126 mg/dL Glucemia en plasma venoso ≥ 200 mg/dL dos horas después de carga de glucosa durante prueba de tolerancia oral a la glucosa.	0= ausente 1= presente
		Tiempo de evolución en años
		Apego a tratamiento 0= no 1= si
Hipertensión arterial sistémica	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por presión arterial sistólica ≥ 140 o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg de forma persistente.	0= ausente 1= presente
		Tiempo de evolución en años
		Apego a tratamiento 0= no 1= si
Hemorragia intracerebral espontánea	Es la colección hemática dentro del parénquima cerebral producido por rotura vascular (no traumática ni aneurismática) cuya forma, tamaño y localización son dependientes de la edad y la etiología.	0= ausente 1= presente
Hipercolesterolemia	Se define como elevación de lipoproteínas de baja densidad en ayunas LDL >160 mg/dL. Sin ayunas colesterol >200 mg/dL o HDL <40 mg/dL.	0= ausente 1= presente
Hipertrigliceridemia	Cifras de triglicéridos >150 mg/dL.	0= ausente 1= presente

Volumen de la hemorragia intracerebral	El volumen del hematoma se calculó de acuerdo con la fórmula $(A \times B \times C) / 2$, en donde <i>A</i> es el diámetro mayor, <i>B</i> es el diámetro mayor perpendicular a <i>A</i> , y <i>C</i> es el espesor rostrocaudal del hematoma en centímetros (número de cortes topográficos, generalmente de 0,5-1 cm).	Se determinará en centímetros cúbicos.
Localización de la hemorragia intracerebral	Comúnmente se localizan en: lóbulos cerebrales, ganglios basales, tálamo, tallo cerebral, cerebelo.	1= lóbulos cerebrales 2= núcleo lenticular 3= tálamo 4= tallo cerebral 5= cerebelo
Enfermedad pequeño vaso	El término enfermedad de pequeño vaso cerebral se refiere a un grupo de procesos patológicos con diversas etiologías que afectan a las pequeñas arterias, arteriolas, vénulas y capilares del cerebro.	1= Leucoaraiosis 2= Infarto lacunar
Leucoaraiosis	Leucoaraiosis significa rarefacción de la sustancia blanca, se ha determinado que es consecuencia de la enfermedad de pequeño vaso. Es la pérdida difusa de densidad en varias regiones de la sustancia blanca del cerebro, próximas a los ventrículos cerebrales y a la corteza cerebral profunda.	En la tomografía de cráneo hipodensidad confluyente en áreas periventriculares o subcorticales. Estas lesiones no deben ser adyacentes a áreas de daño focal cortical o agrandamiento ventricular para distinguirlos de los efectos de grandes infartos focales en la sustancia blanca. 1= periventricular 2= subcorticales
Infarto lacunar	Es un infarto cerebral menor de 15 mm y mayor de 3 mm de diámetro, localizado en el territorio irrigado por una arteriola.	En la tomografía de cráneo se definen como lesiones hipodensas ≥ 3 mm y ≤ 15 mm subcorticales. 1= corona radiada 2= núcleo lenticular 3= tálamo 4= tallo cerebral 5= cerebelo

CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO

Con este estudio se va a determinar la frecuencia de lesiones de pequeño vaso que están presentes en pacientes con diagnóstico de hemorragia intracerebral por medio de tomografía de cráneo simple.

Tomando en cuenta que la tomografía de cráneo sigue siendo el estudio diagnóstico de primera elección para enfermedad vascular cerebral hemorrágica, además por costos y accesibilidad resulta eficiente para detección de enfermedad de pequeño vaso. La importancia de conocer la frecuencia de este tipo de lesiones es que están asociadas a déficit cognitivo y funcional por lo que se justificarían pruebas neuropsicológicas en hospitalización y/o seguimiento de consulta externa. Además medidas preventivas y terapéuticas tempranas para estos pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará estadística descriptiva en términos de media (D.S.) para variables numéricas así como proporciones en el caso de variables nominales.

Se realizarán pruebas de normalidad para cada grupo, con respecto a las variables numéricas, mediante la técnica de Kolmogorov-Smirnov.

Se usará estadística inferencial para la comparación de grupos:

- i. En el caso de variables nominales se usará la prueba de chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher.
- ii. En el caso de variables numéricas se usará prueba de t de student, o bien la suma de rangos de Wilcoxon (en el caso de variables con distribución no normal).

En todos los casos se considerará estadísticamente significativo un $p < 0.05$.

Los análisis estadísticos se realizarán en programa estadístico SPSS versión 20 para Windows.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Investigación sin riesgo.

No amerita carta de consentimiento bajo información.

RESULTADOS

De 80 pacientes con hemorragia intracerebral hipertensiva incluimos 75, se excluyeron 5 por presentar hidrocefalia que impedía valorar adecuadamente leucoaraiosis. Treinta y ocho pacientes (51%) son hombres y la media de edad fue de 65.75 años (\pm 13.88).

Características de la hipertensión arterial sistémica.

Diez pacientes (13%) no se conocían hipertensos. De los que ya se sabían hipertensos la media del tiempo de diagnóstico es de 5.87 años (RI 0.2 - 10 años), solo el 25% tenían apego a tratamiento antihipertensivo y 29 (39%) no estaban bajo ningún tratamiento.

Comorbilidades asociadas.

Veintiocho pacientes (37%) tienen antecedente de diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia 17 (23%), hipertrigliceridemia 7 (9%), etilismo 28 (37%), tabaquismo 31 (41%).

Se encontraron otras comorbilidades en el historial clínico como: hiperaldosteronismo en 1 caso (1.3%), enfermedad renal crónica estadio V en 2 (2.6%) y uno presentó fibrilación auricular (1.3%).

Localización y volumen de las lesiones hemorragias intracerebrales

En cuanto a la localización de la hemorragia: 15 (20%) fueron lobares, 50 (67%) en núcleos grises, 3 (4%) en tallo cerebral y 7 (9%) en cerebelo (Gráfica 1) (Figura 1). La media del volumen de la hemorragia es 26.47 (1-151 cm³).

Grafica 1. Localización de la hemorragia intracerebral.

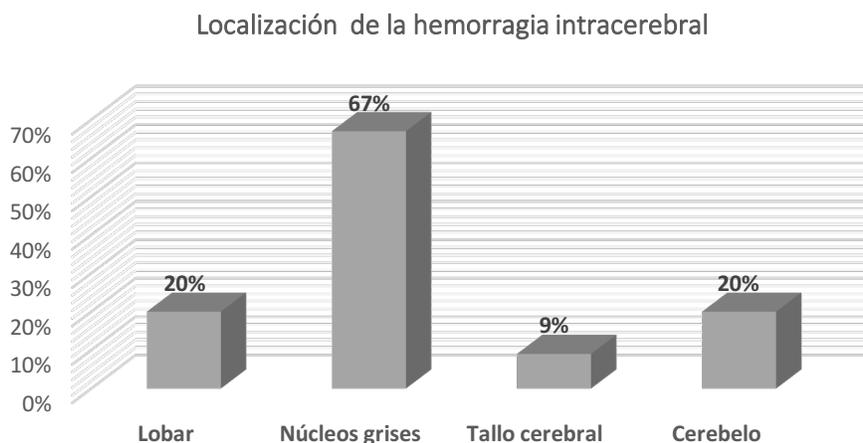
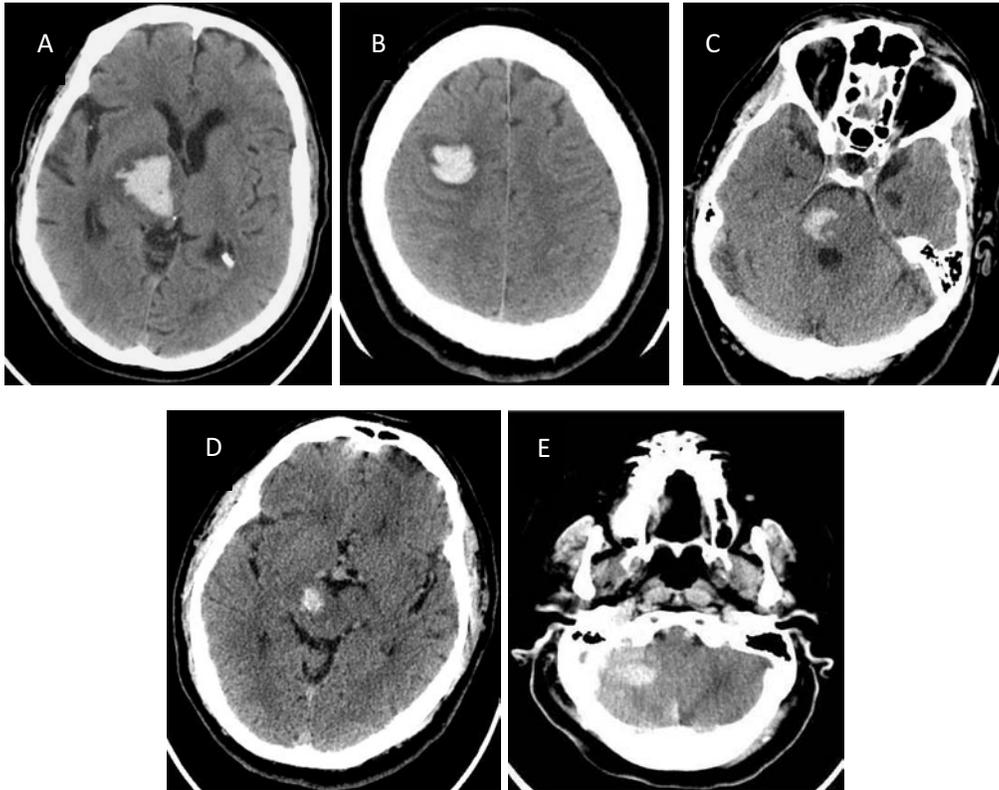


Figura 1. Localización de la hemorragia intracerebral.



- A. Hemorragia en núcleos grises del lado derecho.
- B. Hemorragia en lóbulo frontal derecho.
- C. Hemorragia pontina y en pedúnculo cerebeloso derecho.
- D. Hemorragia en mesencéfalo derecho
- E. Hemorragia en hemisferio cerebeloso derecho.

Hallazgos de enfermedad de pequeño vaso.

El 85% de los casos presenta datos de Enfermedad de pequeño vaso. Dos pacientes (3%) presentaron infartos lacunares de forma aislada, 35 pacientes presentaron únicamente leucoaraiosis (46%) y 27 ambas lesiones (36%).

La corona radiada fue el sitio más frecuente de presentación de los infartos lacunares con 19 casos (66%), seguido de los núcleos grises 3 (10%) (Gráfica 2) (Figura 2).

Gráfica 2. Localización de los infartos lacunares.

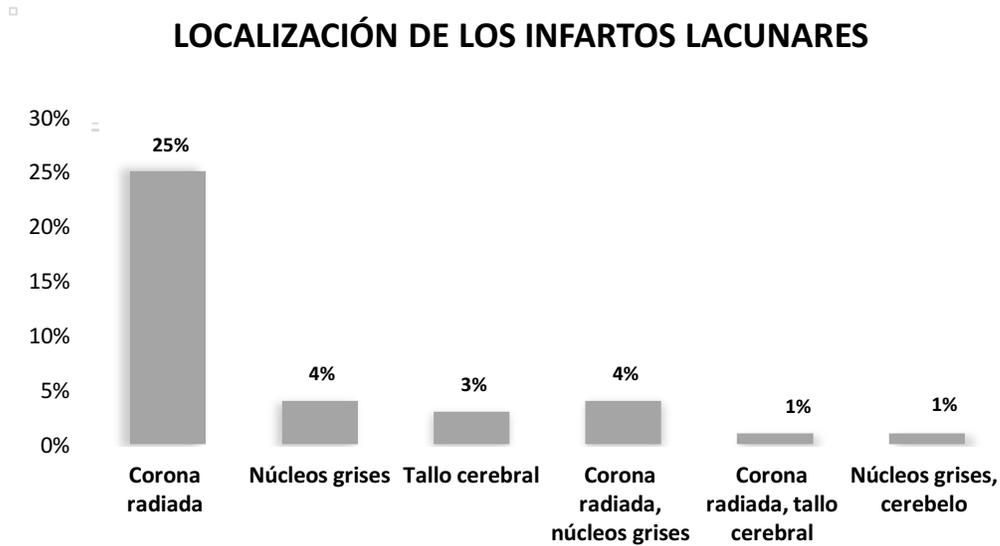
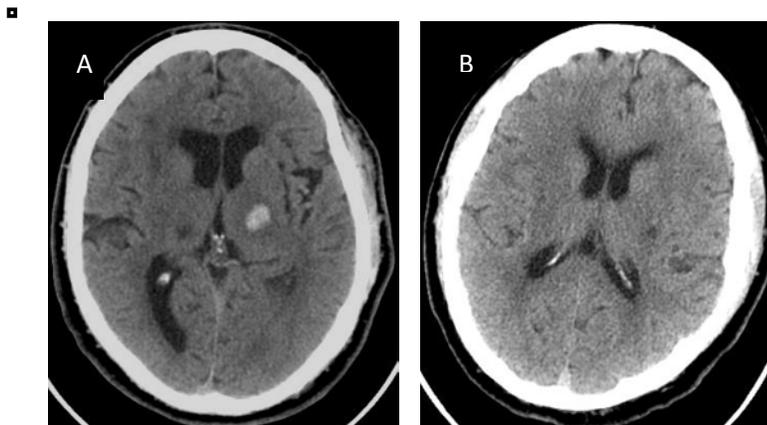


Figura 2. Localización de infarto lacunar.



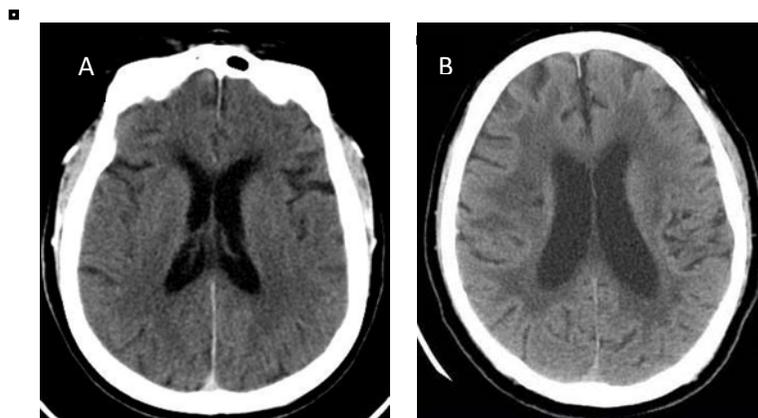
- A. Hemorragia en núcleos grises izquierdo, leucoaraisis periventricular y subcortical, e infarto lacunar talámico.
- B. Infartos lacunares en corona radiada del hemisferio izquierdo.

La leucoaraisis periventricular fue la más frecuente, presentándose en 38 pacientes (61%), seguidos de leucoaraisis que involucra tanto región periventricular como subcortical, con 24 casos (39%) (Figura 3). Ningún paciente presentó exclusivamente leucoaraisis subcortical (Gráfica 3).

Gráfica 3. Localización de leucoaraiosis.



Figura 3. Localización de leucoaraiosis.



A. Leucoaraiosis periventricular.

B. Leucoaraiosis periventricular y subcortical, e infarto lacunar en corona radiada bilateral.

Hallazgos tomográficos en relación a comorbilidades

Al comparar las características epidemiológicas y comorbilidades entre los pacientes con infartos lacunares y los que no, observamos menor apego a tratamiento antihipertensivo en los pacientes con infarto lacunar ($p=0.04$) (tabla 1).

Tabla 1. Características epidemiológicas y comorbilidades en pacientes con y sin infarto lacunar.

	Sin infarto lacunar n= 46	Infarto lacunar n= 29	p
Hombres	22 (48%)	16 (55%)	0.53*
Edad	63.87 (±14.33)	68.72 (±12.82)	0.14+
Tiempo de diagnóstico de HAS	5.57 (±7.53)	6.36 (±7.36)	0.78+
Apego a tratamiento antihipertensivo	7 (15%)	11 (38%)	0.04*
Tiempo de diagnóstico de DM	2.79 (±6.38)	1.79 (±5.72)	0.49+
Diabetes mellitus	16 (35%)	12 (41%)	0.56*
Hipercolesterolemia	10 (22%)	7 (24%)	0.80*
Etilismo	15 (33%)	13 (45%)	0.28*
Hipertrigliceridemia	6 (13%)	1 (3%)	0.16*
Tabaquismo	17 (37%)	14 (48%)	0.33*

* X², + ANOVA. DM diabetes mellitus, HAS hipertensión arterial sistémica.

También se compararon las características epidemiológicas y comorbilidades entre los pacientes con presencia de Leucoaraiosis y los que no, observándose que el tiempo de diagnósticos de Diabetes Mellitus es mayor en los pacientes con Leucoaraiosis (p=0.00) (tabla 2).

Tabla 2. Características epidemiológicas y comorbilidades en pacientes con y sin leucoaraiosis.

	No leucoaraiosis n= 13	Leucoaraiosis n= 62	p
Hombres	8 (61%)	30 (48%)	0.38*
Edad	60.54 (±12.34)	66.84 (±14.00)	0.13+
Tiempo de diagnóstico de HAS	4.69 (±5.30)	6.12 (±7.95)	0.53+
Apego a tratamiento antihipertensivo	2 (15%)	16 (26%)	0.69*
Tiempo de diagnóstico de DM 2	0.16 (±5.53)	2.87 (±6.63)	0.00+
Diabetes mellitus	2 (15%)	26 (42%)	0.07*
Hipercolesterolemia	1 (8%)	16 (26%)	0.15*
Etilismo	6 (21%)	22 (79%)	0.47*
Hipertrigliceridemia	1 (8%)	6 (10%)	0.82*
Tabaquismo	5 (38%)	26 (42%)	0.81*

* X², + ANOVA. DM diabetes mellitus, HAS hipertensión arterial sistémica.

Al dividir a los pacientes con presencia de enfermedad de pequeño vaso y sin esta, la DM tipo 2 fue la más frecuente en los pacientes con enfermedad de pequeño vaso (p=0.04) (tabla 3).

Tabla 3. Características epidemiológicas y comorbilidades en pacientes con y sin Enfermedad de pequeño vaso.

	Sin enfermedad de pequeño vaso n= 11	Enfermedad de pequeño vaso n= 64	p
Hombres	8 (73%)	30 (47%)	0.11*
Edad	60.55 (±13.29)	66.64 (±13.88)	0.18+
Tiempo de diagnóstico de HAS	5 (±5.74)	6.02 (±7.84)	0.68+
Apego a tratamiento antihipertensivo	1 (9%)	17 (27%)	0.36*
Tiempo de diagnóstico de DM 2	0.1 (±0.03)	2.80 (±6.53)	0.16+
Diabetes mellitus	1 (9%)	27 (42%)	0.04*
Hipercolesterolemia	1 (9%)	16 (25%)	0.24*
Etilismo	6 (54%)	22 (34%)	0.20*
Hipertrigliceridemia	1 (9%)	6 (9%)	1.00*
Tabaquismo	5 (45%)	26 (40%)	0.76*

* X², + ANOVA. DM diabetes mellitus, HAS hipertensión arterial sistémica

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró Enfermedad de pequeño vaso hasta en el 85% de los pacientes con hemorragia hipertensiva. La frecuencia es mucho más alta que lo mostrado en estudio previo, realizado por Domenico Inzitari; et al, en 1990, en el que se encontró una frecuencia del 24% de leucoariosis en tomografía de cráneo en pacientes con hemorragia de núcleos grises. Cabe mencionar que del total de pacientes incluidos en este estudio, el 50% tenían el antecedente de hipertensión arterial, lo que podría explicar que la frecuencia fuera más baja; sin embargo, no se encontró otro estudio en el que toda la población estudiada tuviera este antecedente con el que pudieramos comparar nuestros resultados.⁴⁰

La hemorragia intracerebral hipertensiva y las microhemorragias cerebrales comparten una distribución y hallazgos patológicos con la enfermedad de pequeño vaso isquémico y hay correlación entre la severidad de infartos lacunares, leucoariosis en pacientes hipertensos⁴¹. Además, se ha sugerido que la enfermedad de pequeño vaso hipertensiva podría causar lesiones isquémicas o hemorrágicas dependiendo de las circunstancias ⁴¹. Se considera que tienen una forma microangiopática en común, caracterizada por la pérdida de células de músculo liso de la túnica media, depósitos de material fibroglialino, estrechamiento de la luz, y engrosamiento de la pared del vaso. Esta forma de la enfermedad es común y sistémica, también afecta riñones, retinas y está fuertemente asociado con el envejecimiento, la diabetes, y en particular, la hipertensión.¹³ Por esta razón, es también llamada enfermedad de pequeño vaso hipertensiva.

En nuestros resultados destaca que el 13% de los pacientes desconocían ser hipertensos. Cabe mencionar, que ya se tenía conocimiento del subdiagnóstico de hipertensión arterial sistémica en México, por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 que reportó que del 100% de adultos hipertensos 47.3% desconocía que padecía hipertensión arterial.⁹ Por lo que se deberá realizar un reforzamiento importante en detección y manejo de esta enfermedad en todos los niveles de atención de salud, pero principalmente en el primero, ya que la educación a la población es una herramienta fundamental que podrá disminuir este problema.

De los pacientes que se conocían con diagnóstico de HAS, solo el 25% tenían apego a tratamiento, que mostró estar relacionado a la presencia de infartos lacunares ($p=0.04$). Ya se había encontrado esta interrelación en 1998 en Estudio de Salud Cardiovascular (CHS),

en el que se encontró que los factores asociados con infarto lacunar fue la edad, presión arterial, sexo masculino, e historial de diabetes.⁴² En 2005 se realizó estudio Protección contra la Enfermedad Cerebro Vascular Perindopril que mostró que un régimen más intensivo antihipertensivo podría retrasar la progresión de la Enfermedad de pequeño vaso.⁴⁵ En el ensayo clínico Prevención Secundaria de Infartos Subcorticales Pequeños (SPS3) se probó niveles bajos de presión arterial como prevención secundaria en pacientes con infarto lacunar. Los investigados hicieron dos objetivos de presión arterial sistólica de 130-149 mmHg vs <130 mmHg en 3020 pacientes con infarto lacunar sintomático.⁴³ Después de la media de seguimiento de 3.7 años, se observó una reducción no significativa del 19% de infartos cerebrales recurrentes en el este último grupo (hazard ratio [HR], 0.81; IC del 95%, 0.64-1.03). Pero fue notable que la hemorragia intracerebral se redujo notablemente (63%) en los pacientes asignados a objetivos de presión arterial más bajos (HR, 0,37; IC, desde 0,15 hasta 0,95, $p = 0,03$).⁴⁴ El seguimiento y control estricto de la hipertensión debe ser el objetivo como parte de la prevención de la Enfermedad de pequeño vaso cerebral como lo demostrado en los estudios previamente mencionados.

De los datos que obtuvimos se encontró que de las otras comorbilidades asociadas a la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 es otro factor de riesgo importante para presentar leucoaraiosis ($p=00$). De los pacientes con Enfermedad de pequeño vaso (ambos leucoaraiosis e infarto lacunar), la presencia de diabetes mellitus tipo 2 también fue más frecuente ($p=0.04$). Se ha reportado la asociación entre las alteraciones de sustancia blanca microestructural y diabetes mellitus como lo encontrado en revisión sistemática del 2015, realizada por Del Bene et al, de los 49 seleccionados 20 estudios (40.8%) mostraron asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre diabetes mellitus y leucoaraiosis.⁴⁶

Hay limitaciones de nuestro estudio, primero porque se utilizó tomografía de cráneo para evaluar infartos lacunares y leucoaraiosis en vez de la resonancia magnética que permite una evaluación más sofisticada, además proporciona mayor información para discriminar estas lesiones (sensibilidad y especificidad). Los microsangrados que son parte de las lesiones de pequeño vaso solo se pueden observar en resonancia magnética.

Sin embargo, la tomografía proporciona una imagen cerebral en situaciones de urgencias dado su accesibilidad y la rapidez de su realización, especialmente en pacientes con hemorragia intracerebral. Cabe mencionar que los pacientes excluidos del estudio fueron

en los que era difícil definir tanto leucoaraiosis como infartos lacunares, tenían más pobres condiciones neurológicas y físicas. Esto podría subestimar el papel de factores de riesgo.

Un segundo limitante del estudio fue el edema perihematoma se veía como lesión hipodensa en la tomografía cerebral, y la diferenciación del edema perihematoma y leucoaraiosis e infartos lacunares era difícil, para minimizar este efecto confusor, se evaluaron estas lesiones en el hemisferio contralateral al afectado, y en los pacientes que presentaron hidrocefalea se excluyeron por la imposibilidad para su evaluación.

Tercero, fue un estudio retrospectivo, que no permitió correlacionar el grado de severidad de las lesiones de pequeño vaso con la capacidad funcional principalmente alteraciones de la marcha y disfunción cognitiva.

Los resultados del estudio sugieren que la enfermedad de pequeño vaso es frecuente en los pacientes con hemorragia intracerebral, y está asociada a factores de riesgo vascular como descontrol de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. Aunque en los resultados no es concluyente que otros factores como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, tabaquismo sean causantes de Enfermedad de pequeño vaso, el manejo debe de estar enfocado al control de comorbilidades y en algunos casos el retiro del factor de riesgo vascular por lo ya observado en estudios previos. ^{42, 47}

CONCLUSIONES

El 85% de los pacientes con hemorragia intracerebral hipertensiva tienen enfermedad de pequeño vaso.

No se conocían hipertensos el 13% de los pacientes.

De los que se conocían con diagnóstico de HAS 25% tenían apego a tratamiento y 39% no tenían ningún manejo.

Los pacientes con infarto lacunar tienen menor apego a tratamiento antihipertensivo ($p=0.04$).

El tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus es mayor en pacientes con Leucoaraiosis ($p=0.00$)

La localización de la hemorragia intracerebral más frecuente fue en núcleos grises.

Dada la frecuencia tan alta de la Enfermedad de pequeño vaso en los pacientes con hemorragia intracerebral hipertensiva, su prevención y tratamiento debe de ser el objetivo primordial. Y el seguimiento debe estar enfocado a detectar algún déficit funcional y cognitivo mediante resonancia magnética y pruebas neuropsicológicas.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Expediente: _____, sexo H (), M (), edad: _____ años

HISTORIAL CLÍNICO			
Hipertensión arterial sistémica		Tiempo de diagnóstico	Años
0= ausente	1= presente	Tratamiento actual	
		Apego a tratamiento	1= si 2= no
Diabetes mellitus		Tiempo de diagnóstico	Años
		Tratamiento actual	
0= ausente	1= presente	Apego a tratamiento	1= si 2= no
Hipercolesterolemia	0= ausente 1= presente	Hipertrigliceridemia	0= ausente 1= presente
Alcoholismo	0= ausente 1= presente	Tabaquismo	0= ausente 1= presente
Drogas ilícitas	0= ausente 1= presente	¿Cuál?	
Uso de fármacos que causen incremento de la presión arterial (24 hr previas a la HIC)	0= no 1= si	¿Cuál?	

TOMOGRAFÍA DE CRÁNEO		
Hemorragia intracerebral	Volumen	cm ³
	Localización	1= lóbulos cerebrales 2= núcleo lenticular 3= tálamo 4= tallo cerebral 5= cerebelo
Leucoaraiosis	Localización	1= periventricular 2= subcortical
Infartos lacunares	Localización	1= corona radiada 2= núcleo lenticular 3= tálamo 4= tallo cerebral 5= cerebelo
	Número de lesiones	

BIBLIOGRAFÍA

1. Barinagarrementeria F; Ruiz-Sandoval JL; Arauz A; et al. *A Hospital Stroke Register in Mexico City: analysis of 2,045 patients*. Neurology 1999; 52 (Suppl 2): A442.
2. Broderick J; Connolly S; Feldmann E; et al. *Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American heart association/American stroke association/stroke council*. Stroke. 2007;38:2001-23.
3. Broderick JP; Brott T; Tomsick T; et al. *The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhage in black as compared with whites*. N Engl J Med 1992; 326: 733.
4. Bruno A; Carter S; Qualls C; et al. *Incidence of spontaneous intracerebral hemorrhage among Hispanics and non-Hispanic whites in New Mexico*. Neurology 1996; 47: 405-8.
5. Cantú-Brito C; Majersik JJ; Sánchez BN; et al. *Hospitalized stroke surveillance in the community of Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study*. Stroke 2010; 41: 878-84.
6. Cole FM; Yates PO. *Pseudo-aneurysms in relationship to massive cerebral hemorrhage*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1967;30:61-6.
7. Del Brutto OH; Mosquera A; Sánchez X; et al. *Stroke subtypes among Hispanics living in Guayaquil, Ecuador. Results from the Luis Vernaza Hospital Stroke Registry*. Stroke 1993; 24: 1833-6.
8. Dinger M; Bleck T; Hemphill J; et al. *Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference*. Neurocrit Care. 2011;15:211-40.
9. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2012. <http://ensanut.insp.mx>
10. Escudero A; Marqués A; Taboada C. *Actualización en hemorragia cerebral espontánea*. Med Intensiva. 2008;32:282-95.
11. Fisher CM. *Lacunes: small, deep cerebral infarcts*. Neurology 1964; **15**: 774–84.

12. Fisher CM. *Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage.* J Neuropathol Exp Neurol 1971;30:536-50.
13. Furuta A; Nobuyoshi N; Nishihara Y; et al. *Medullary arteries in aging and dementia.* Stroke 1991; **22**: 442–46.
14. Gorelick PB. *Alcohol and stroke.* Stroke 1987;18:268-71.
15. Hachinski VC; Potter P; Merskey H. *Leukoaraiosis.* Arch Neurol 1987; **44**: 21–23.
16. Howard G; Anderson R; Sorlie P; et al. *Ethnic differences in stroke mortality between non- Hispanic whites, Hispanic whites and blacks. The National Longitudinal Mortality Study.* Stroke 1994; 25: 2120-5.
17. *Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure.* JAMA 1982;247:633-8.
18. Iso H; Jacobs DR Jr; Wentworth D; et al. *Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for Multiple Risk Factor Intervention Trial.* N Engl J Med 1989; 320:904-10.
19. Kase CS; Crowell R. *Prognosis and treatment of patients with intracerebral hemorrhage.* Boston: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 467-89.
20. Klatsky AL; Armstrong MA; Friedman GD. *Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations.* Stroke 1989;20:741-6.
21. Láinez J; Pareja A. *The medical treatment of intracerebral hemorrhage.* Rev Neurol. 2000;31:174-9.
22. Lavados PM; Sacks C; Prina L; et al. *Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project).* Lancet 2005; 365: 2206-15.
23. Lopez A; Mathers C; Ezzati M; et al. *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data.* Lancet. 2006;367:1747-57.
24. Mendelow A; Gregson B; Fernandez H; et al. *Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial*

- intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (STICH): a randomised trial.* Lancet. 2005;365:387-97.
25. Miyao S; Takano A; Teramoto J; et al. *Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction.* Stroke 1992; **23**: 1434–38.
 26. NINDS ICH workshop participants. *Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage: report from a national institute of neurological disorders and stroke workshop.* Stroke. 2005;36:23-41.
 27. Pantoni Leonardo. *Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges.* Lancet Neurol 2010; 9: 689–701
 28. Rincon F; Mayer S. *Novel therapies for intracerebral hemorrhage.* Curr Opin Crit Care. 2004;10:94-100.
 29. Ruiz-Sandoval JL; Ortega-Álvarez L; García-Navarro V; et al. *Hemorragia intracerebral en un hospital de referencia de la región centro-occidente de México.* Rev Neurol 2005; 40: 656-60.
 30. Salvadó-Figueras M; Quintana M; Ribó M; et al. *Perfil de las urgencias neurovasculares en un hospital terciario: evolución entre los años 2001-2008.* Rev Neurol 2011; 53: 321-8.
 31. Saposnik G; Caplan LR; González L; et al. *Differences in stroke subtypes among natives and Caucasians in Boston and Buenos Aires.* Stroke 2000; 31: 2385-9.
 32. Saposnik G; González L; Lepera S; et al. *Southern Buenos Aires stroke project.* Acta Neurol Scand 2001; 104: 130-5.
 33. Takebayashi S; Kaneko M. *Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage.* Stroke 1984;14:28-36.
 34. Tatemichi TK; Desmond DW; Prohovnik I; et al. *Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome?* Neurology 1992; **42**: 1966–79.
 35. Van der Flier WM; Van Straaten ECW; Barkhof F; et al. *Small vessel disease and general cognitive function in non-disabled elderly: the LADIS study.* Stroke 2005; **36**: 2116–20.

36. Vermeer SE; Longstreth WT Jr; Koudstaal PJ. *Silent brain infarcts: a systematic review*. Lancet Neurol 2007; **6**: 611–19.
37. Vermeer SE; Prins MD; Heijer T; et al. *Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline*. N Engl J Med 2003; **348**: 1215–22.
38. Woo D; Broderick J. *Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation*. Neurosurg Clin North Am. 2002;13:265-79.
39. Yamamoto Y; Akiguchi I; Oiwa K; et al. *Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct*. Stroke 2002; **33**: 297–305.
40. Inzitari D; Giordano GP; Ancona Luisa; et al. *Leukoaraiosis, Intracerebral and Arterial Hypertension*. Stroke 1990; 21:1419-1423.
41. Kato H; Izumiyama M; Takashi A; et al. *Silent cerebral microbleeds on T2-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis*. Stroke 2002; 33: 1536–1540.
42. Longstreth W; Bernick C; Manolio T; et al. *Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the cardiovascular health study*. Arch Neurol 1998;55:1217-1225.
43. Benavente O; Hart R; McClure L; et al. *Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke*. N Engl J Med 2012;367: 817-825.
44. Benavente O; Coffey C; Conwit R; et al. *Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial*. Lancet 2013;382: 507-515.
45. Dufouil C; Chalmers J; Coskun O; et al. *Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) magnetic resonance imaging substudy*. Circulation. 2005;112:1644-1650.
46. Del Bene A; Ciolli L; Borgheresi; et al. *Is type 2 diabetes related to leukoaraiosis*. Acta Neurológica Scandinavica. 2015;132:147-155.
47. Mae A; Wolfson L; Moscofu N; et al. *Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: blood pressure, White matter lesions, and functional decline in older persons*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolismo. 2015, 1-7.