

Proyecto Hic-Omic: identificación de biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y manejo en pacientes con hemorragia intracerebral

Daniel Vázquez Justes

Grupo de Neurociencias Clínicas IRBLleida

Servicio de Neurología HUAV

Salut/



Hospital Universitari
Arnau de Vilanova Lleida



RICORS-ICTUS



Instituto de Salud Carlos III

Introducción

- La hemorragia intracerebral es un subtipo de ictus
- Supone alrededor del 15-20% del total de ictus
- Gran morbimortalidad , hasta 60% algunos subtipos
- En comparación con el ictus isquémico, relativamente escasas posibilidades de tratamiento
- Secuencia de estudio etiológico no aclarada
- Impacto incierto de determinadas complicaciones, como las crisis epilépticas así como la necesidad de tratamiento

Biomarkers and stroke

-Improve diagnosis of stroke

-Improve clinical decision-making and facilitate use of personalized therapy

Ischemic Stroke

Management

Chance of recanalization
Detection of LVO

Evolution

Hemorrhagic transformation

Etiology

Paroxysmal atrial fibrillation

Intracerebral Hemorrhage

Diagnosis

Diferential diagnosis
with Ischemic Stroke

*“No blood biomarker of ICH has been studied sufficiently to find its way into clinical routine yet; well-designed, large-scale, clinical studies addressing relevant clinical questions are needed”**

Montaner J et al. Nat Rev Neurol. 2020 May;16(5):247-264

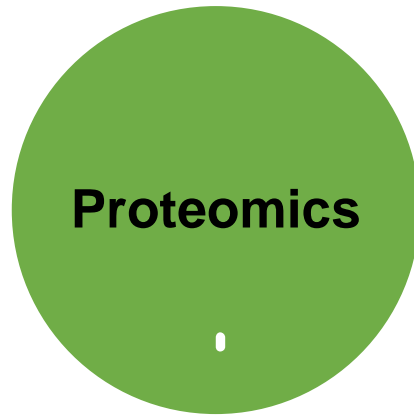
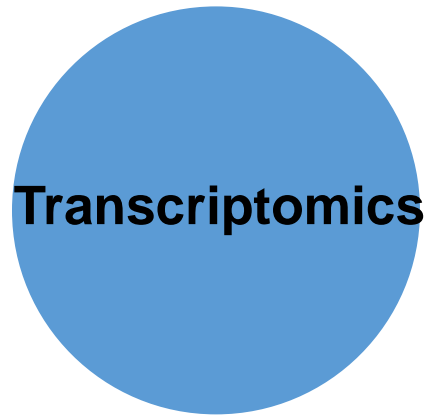
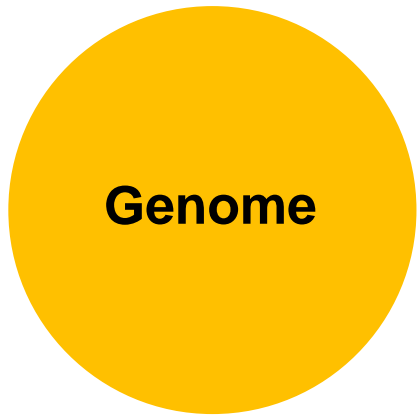
*Senn R et al. Cerebrovasc Dis. 2014;38(6):395-409

Objetivos

Los biomarcadores podrían ser útiles en diferentes aspectos de la hemorragia intracerebral

Nos propusimos la búsqueda de los mismos con objetivo de relacionarlos con:

- Diagnóstico etiológico
- Evolución clínica
- Complicaciones que podrían influir en el pronóstico



Genes



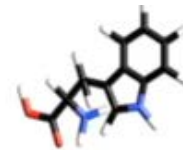
RNAs



Proteins



Metabolites

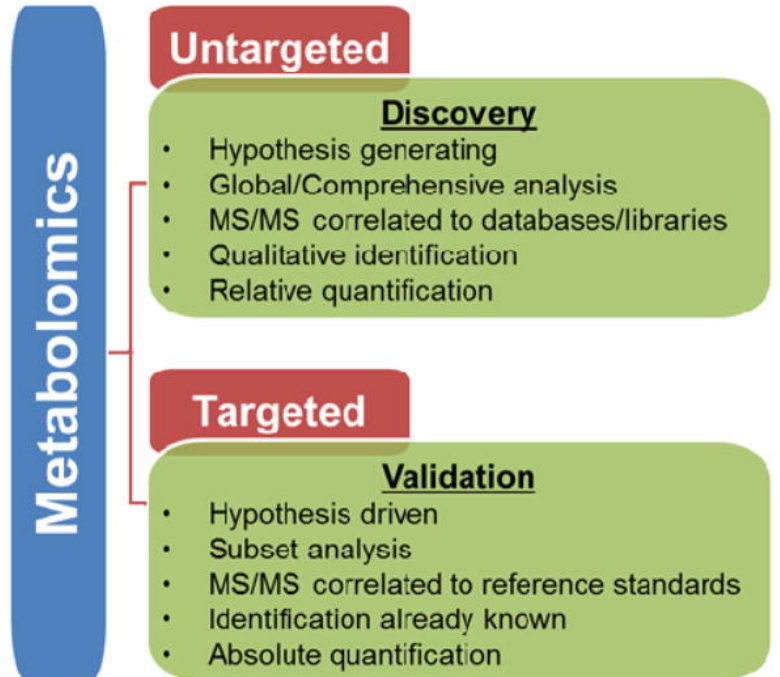
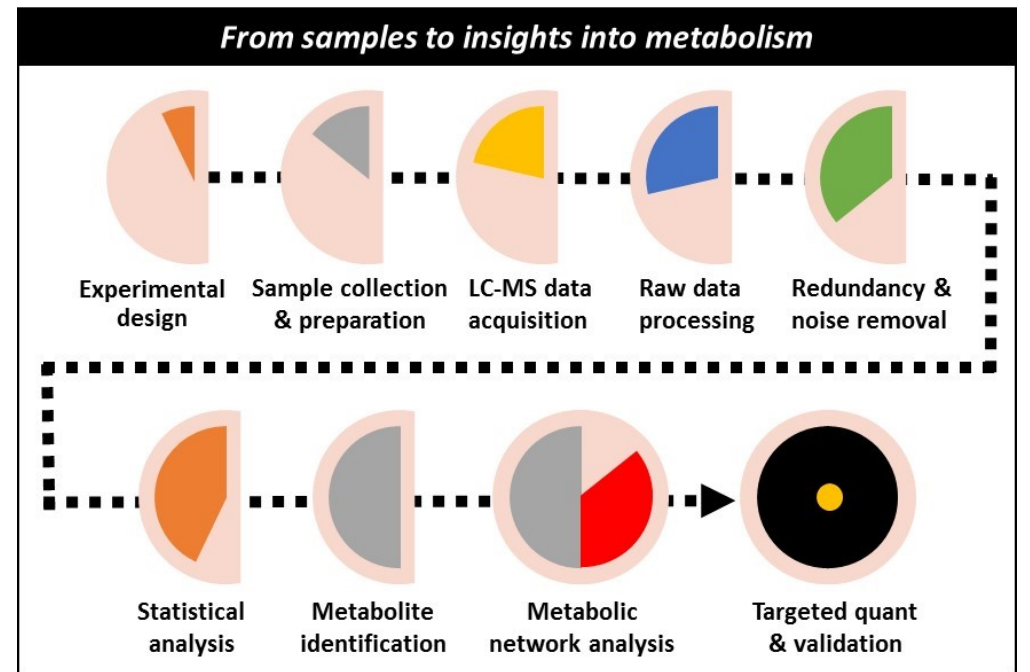


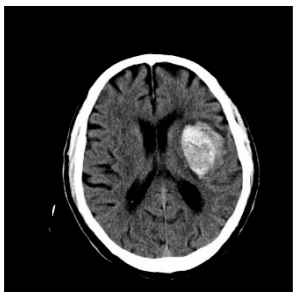
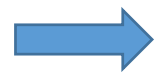
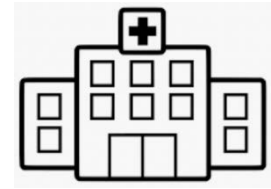
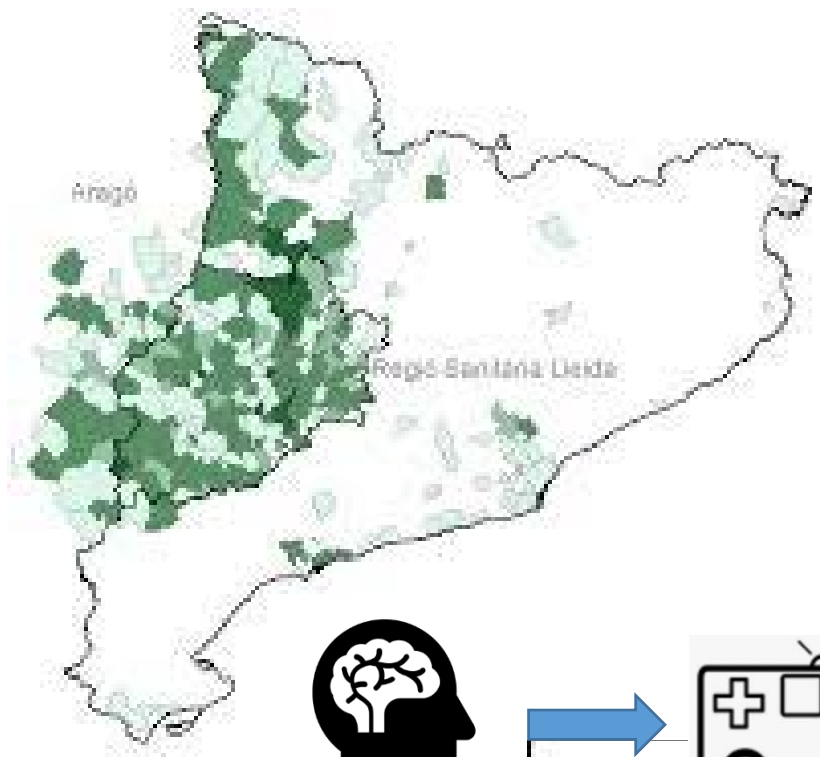
Metabolómica

Los metabolitos, por sus características, pueden resultar útiles:
pequeño tamaño,
alto grado de difusión de barrera hematoencefálica



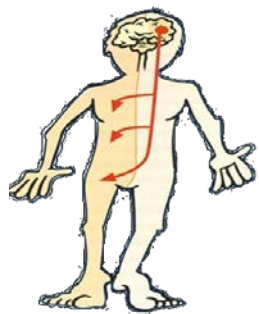
Información tanto de eventos sistémicos como locales con repercusión sistémica.
Útil para la generación de hipótesis o para comprobación de las mismas
Información sobre procesos biológicos diversos
Información sobre la fisiopatología, etiología o complicaciones del ictus





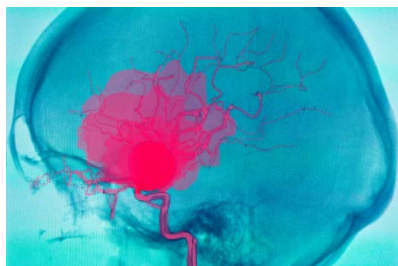
Código Ictus.
Clínica <24horas





**Código Ictus HUAV
(2015-2020)**

N=1013



Exclusión

- 703 Ictus isquémicos
- Transformación hemorrágica
- 99 Ictus Mimics
- 5 Hemorragia Subdural
- 12 Hemorragia subaracnoidea

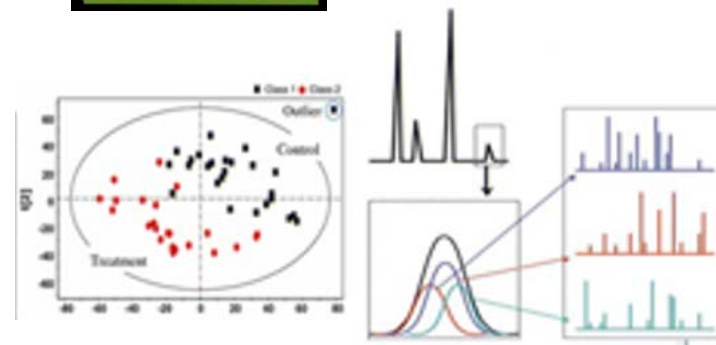
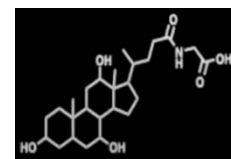
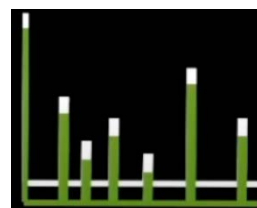
**Ictus
hemorrágicos
N=166**

14 pacientes sin CI

**Variables clínicas
Variables neuroimagen
Seguimiento 3 meses**

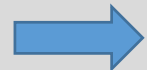
**BIOBANCO
IRBLleida**







N=166



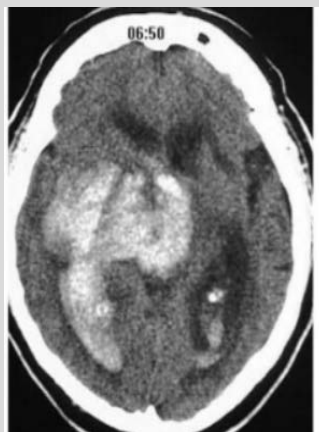
Variables
demográficas

Etiología
SMASHU &
HATOMIC

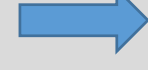


24h

Deterioro Neurológico



Crisis epilépticas

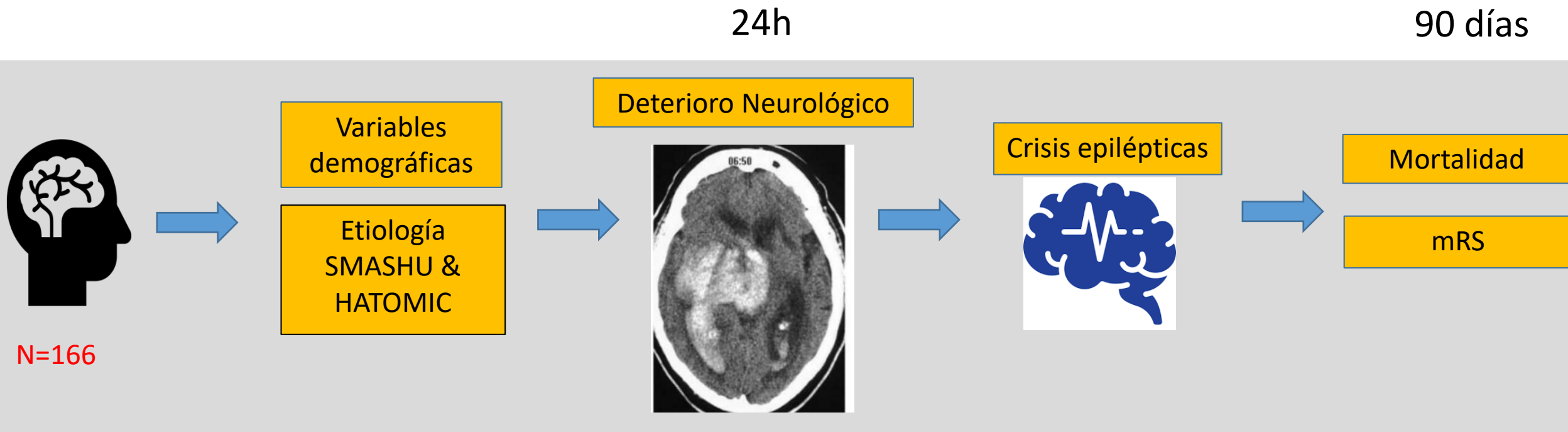


90 días

Mortalidad

mRS

- Hypertension
- Amyloid Angiopathy
- Systemic or infrequent (p.ej thrombocytopenia / renal failure)
- Medication (anticoagulation)
- Structural (A-V Malformation):
 - Cryptogenic (unknown)
 - **tumor (HATOMIC)



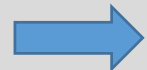
Hasta 1/3 de los pacientes con HIC pueden empeorar clínicamente durante las primeras horas y días

Esto es debido principalmente, pero no exclusivamente a la posibilidad de crecimiento de la hemorragia

También por la posibilidad de desarrollo de edema asociado a la misma, u otros (fiebre, infección...)



N=166



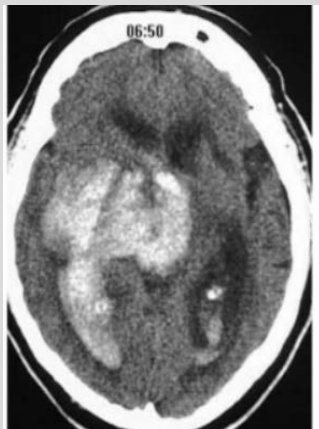
Variables demográficas

Etiología SMASHU & HATOMIC

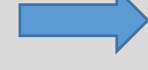


24h

Deterioro Neurológico



Crisis epilépticas

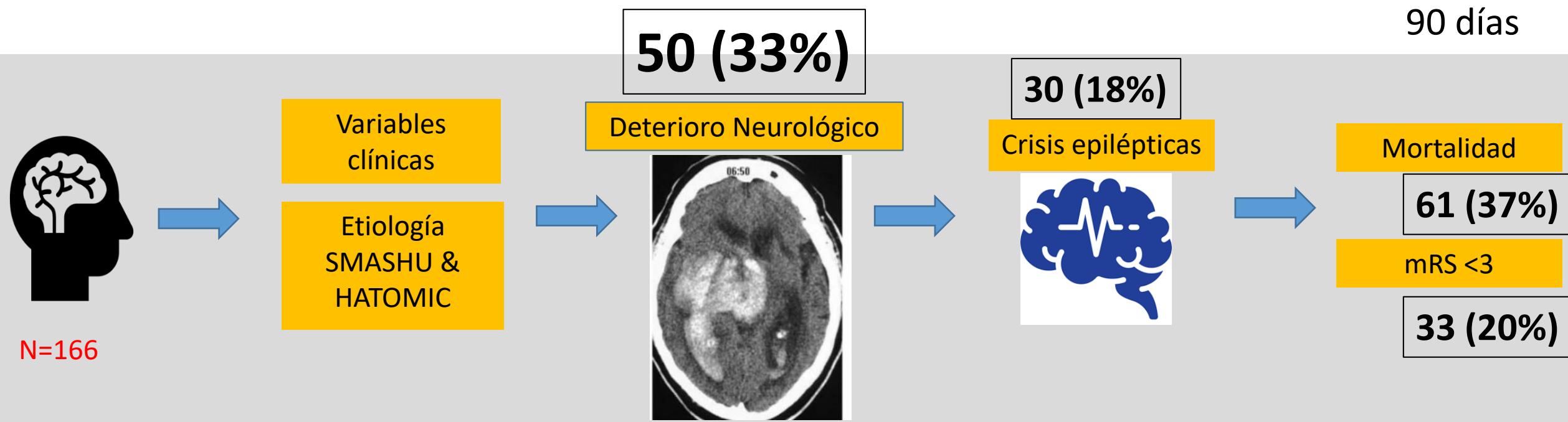


90 días

Mortalidad

mRS

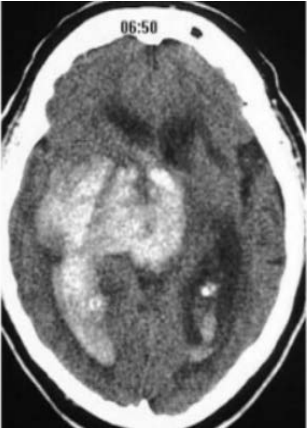
Preoces: 7 primeros días
Tardías: >7 días



Hypertension 51%	Amyloid 18%	Medication 13%
Systemic 4%	Structural 4%	Undetermined 8%

Precoces 15 (50%)	Tardías 15 (50%)
-----------------------------	----------------------------

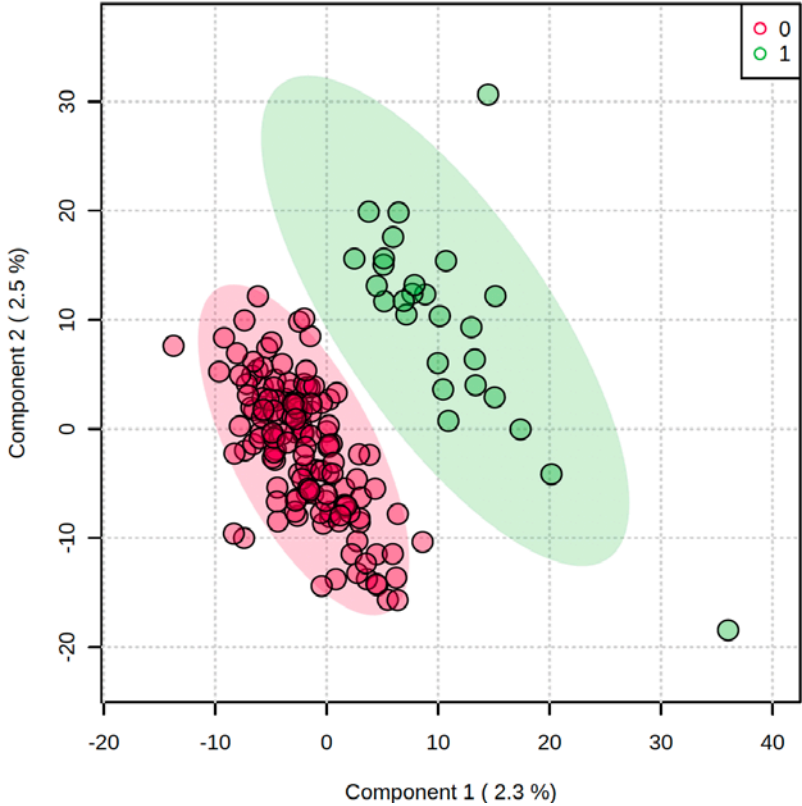
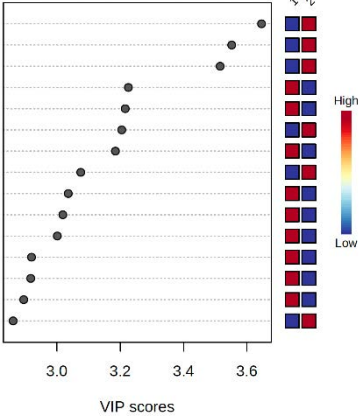
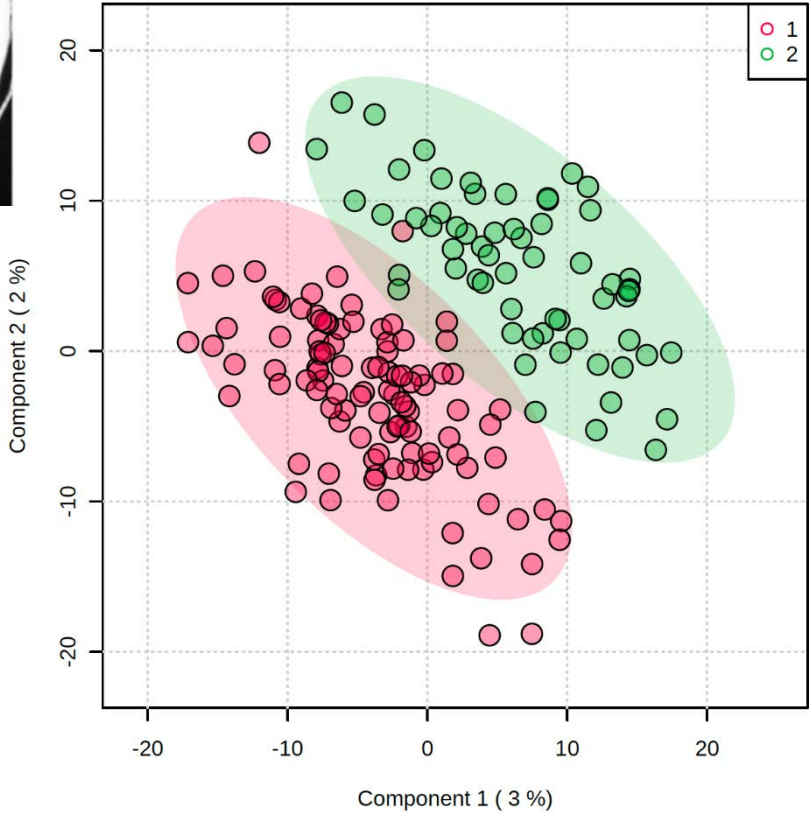
Data analysis- Multivariate PCA-PLS-DA



Deterioro Neurológico



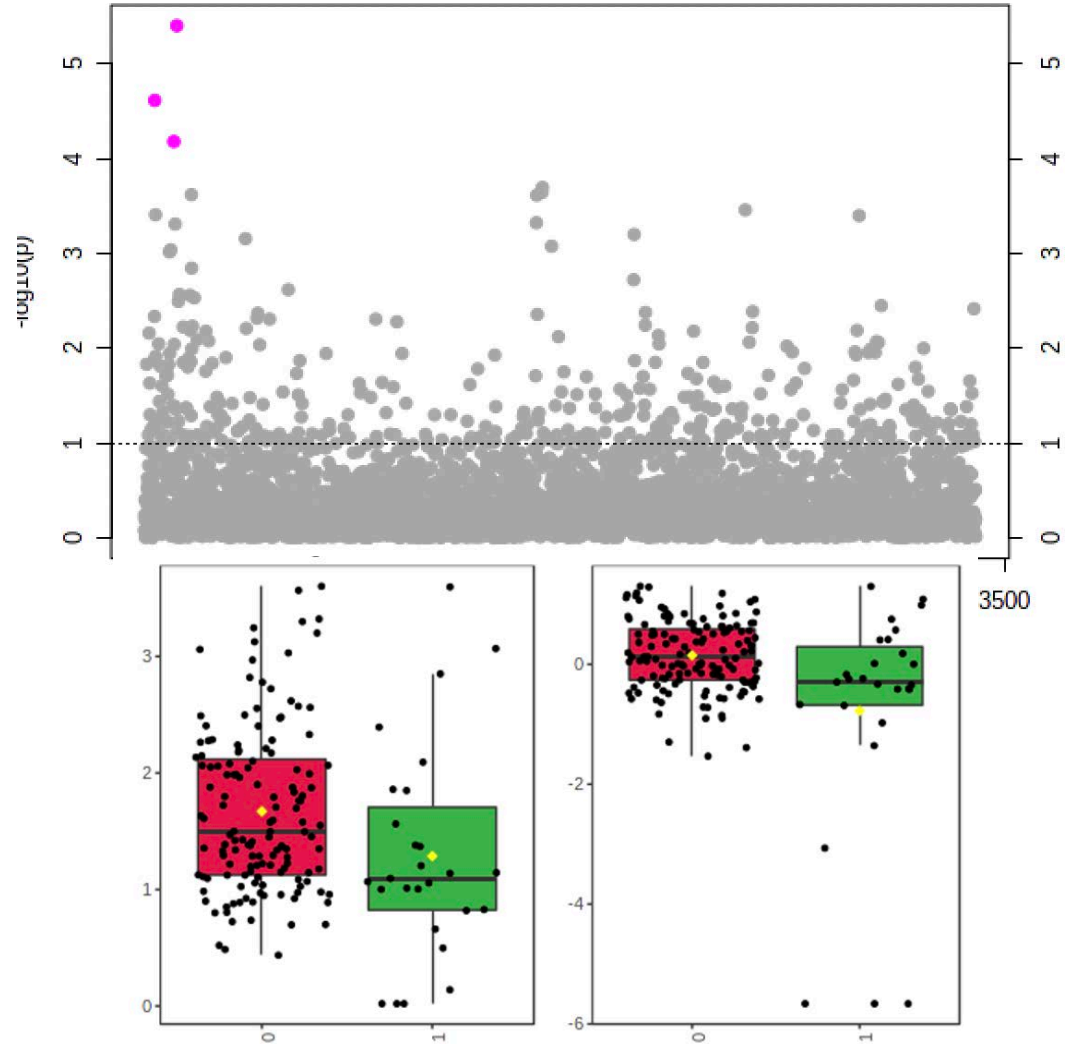
Crisis Epilépticas



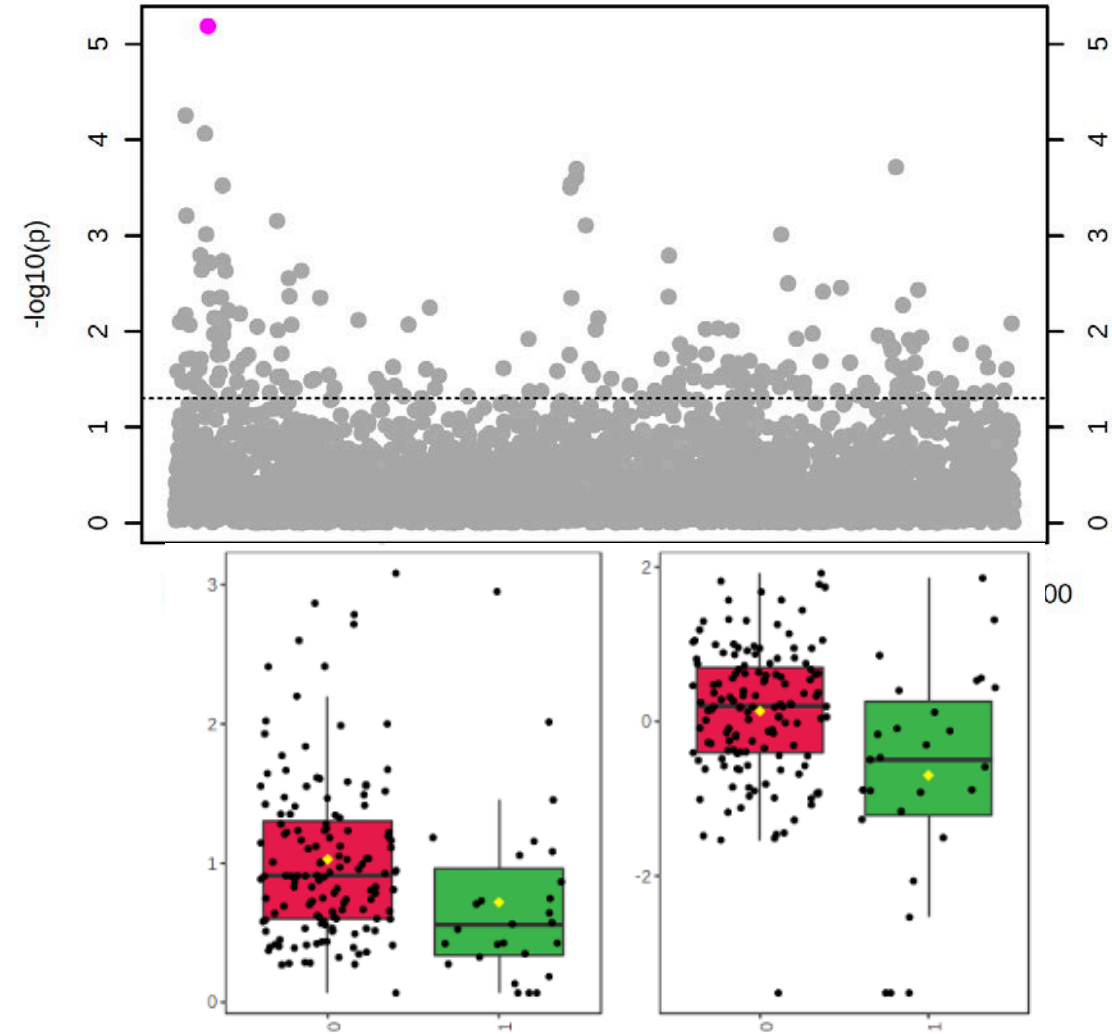
Data analysis-Univariate analysis – T-Test

False Discovery Rate
 $Q < 0.1$

Deterioro Neurológico

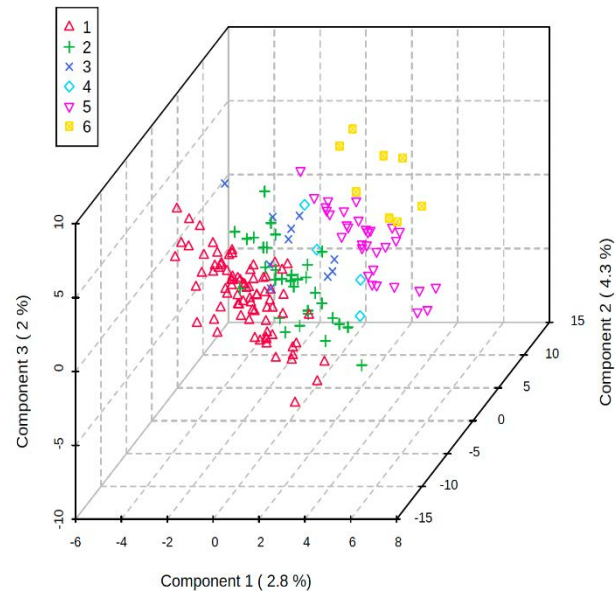
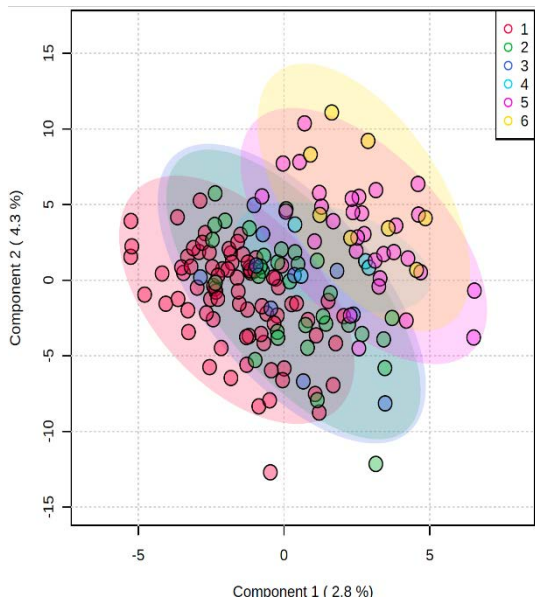


Crisis Epilépticas

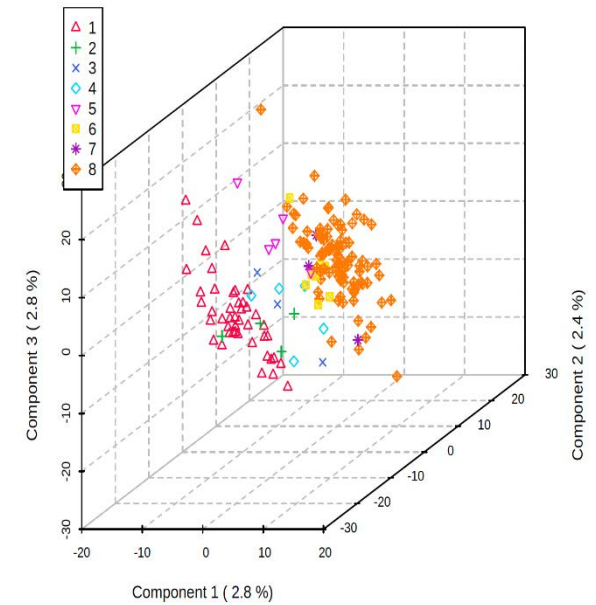
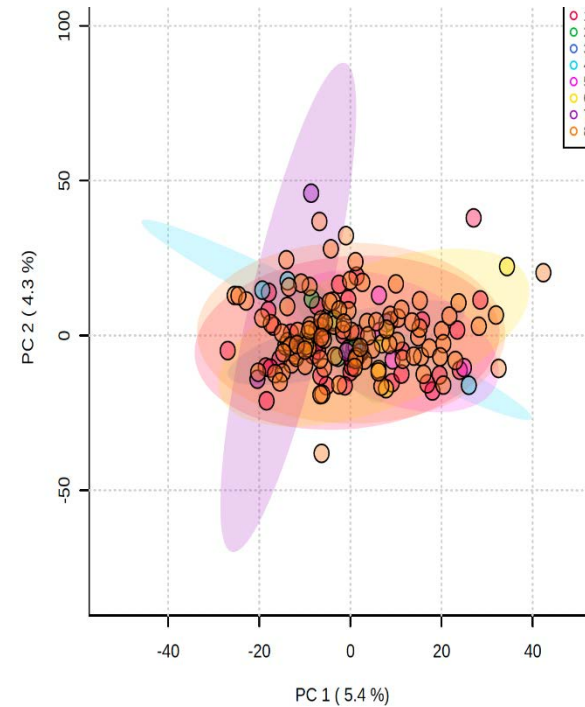


Data analysis-Multivariate PCA-PLS-DA

Etiología, SMASHU



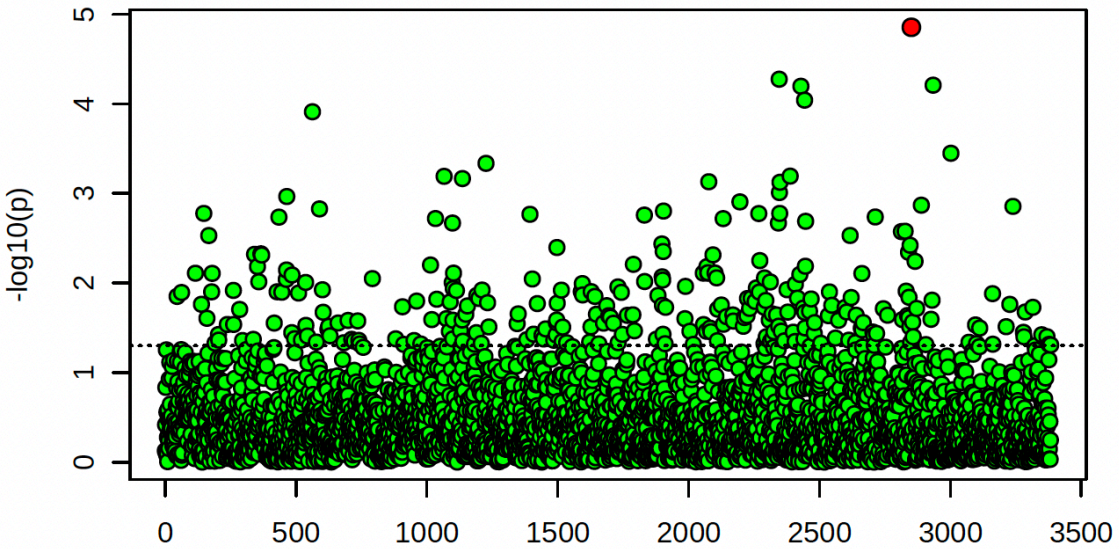
Etiología, HATOMIC



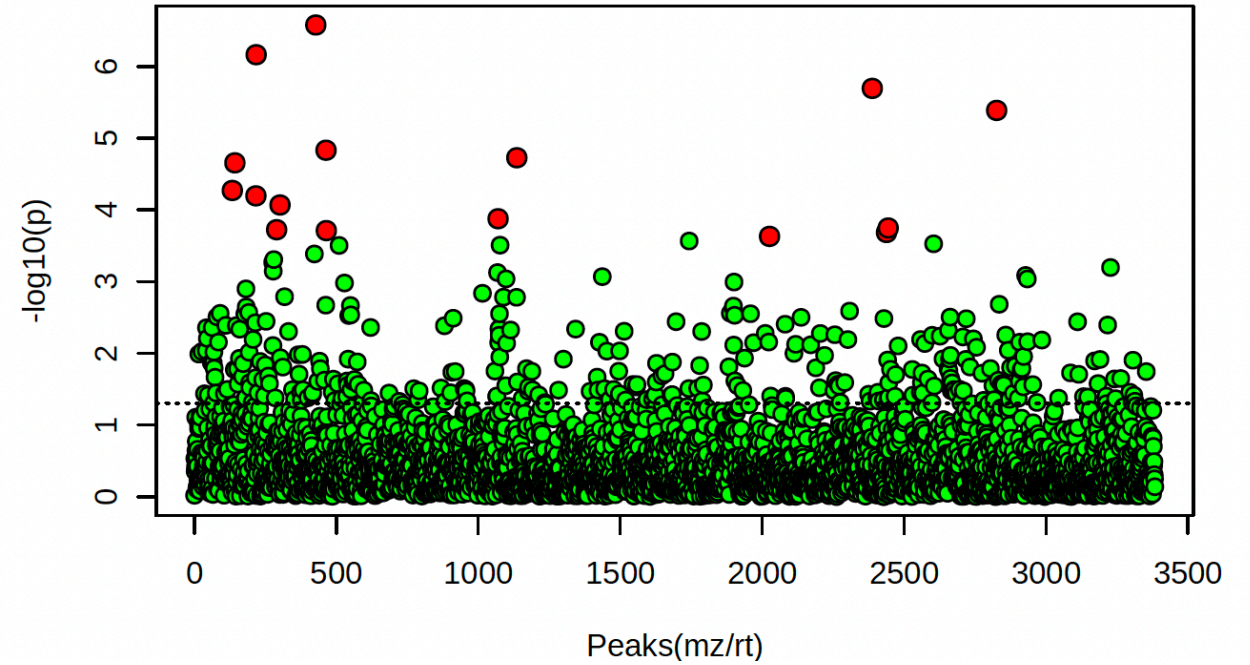
Data analysis-Univariate analysis-Anova

False Discovery Rate
 $Q < 0.05$

SmashU



HatomiC

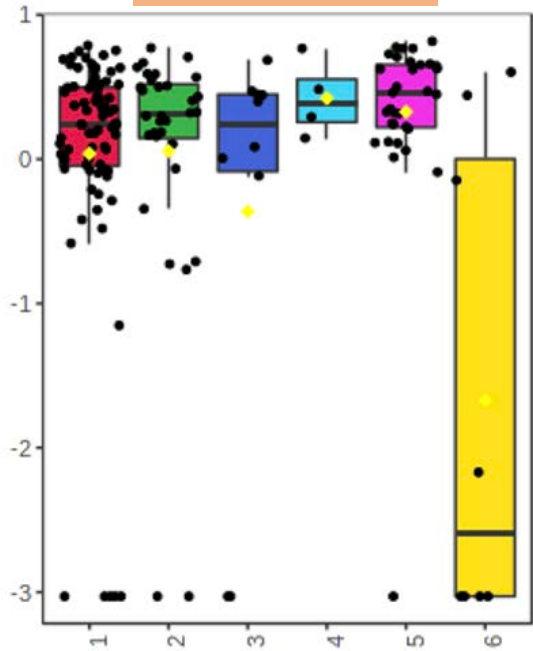


Posthoc analysis

Etiology

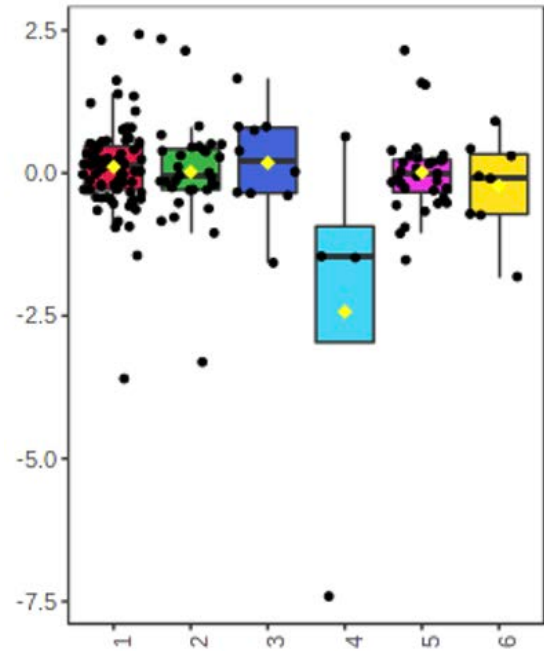
- 1: HTA
- 2: Amyloid
- 3: Structural
- 4: Systemic
- 5: Medication
- 6: Undetermined

Metabolito 1



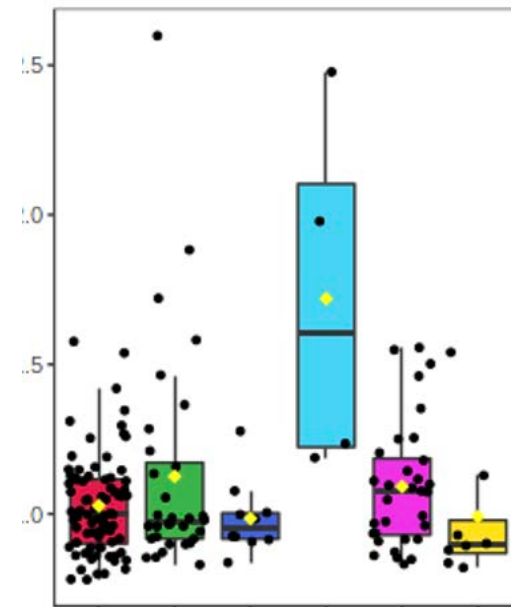
Criptogénica

Metabolito 2



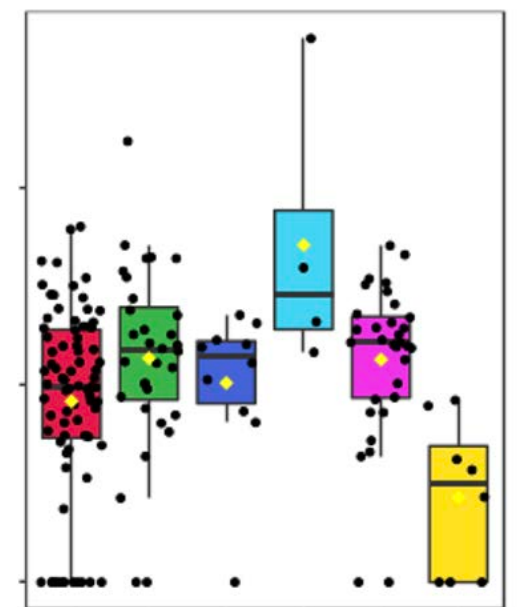
Sistémica

Metabolito 3



Sistémica

Metabolito 4

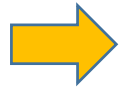
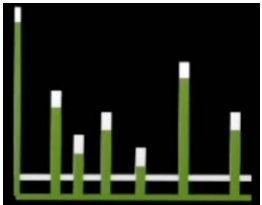


Sistémica

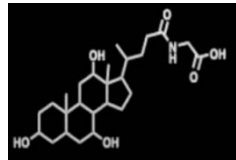
We need u !!

Validación multicéntrica de los resultados obtenidos a través de metabolómica/lipidómica dirigida (*targeted*)

Targeted
analysis of
metabolites



Quantification
of specific
metabolites



Inclusión

- >18 años
- Hemorragia Intracerebral Espontánea
- <24 horas de evolución clínica

Plasma, 100ul.

Momento extracción
sanguínea

Contacto:

- dvazquez.lleida.ics@gencat.cat
- fpurroy.lleida.ics@gencat.cat
- gloria.arque@gmail.com

¡Gracias!



Salut/



Hospital Universitari
Arnau de Vilanova Lleida



RICORS-ICTU



Universitat de Lleida