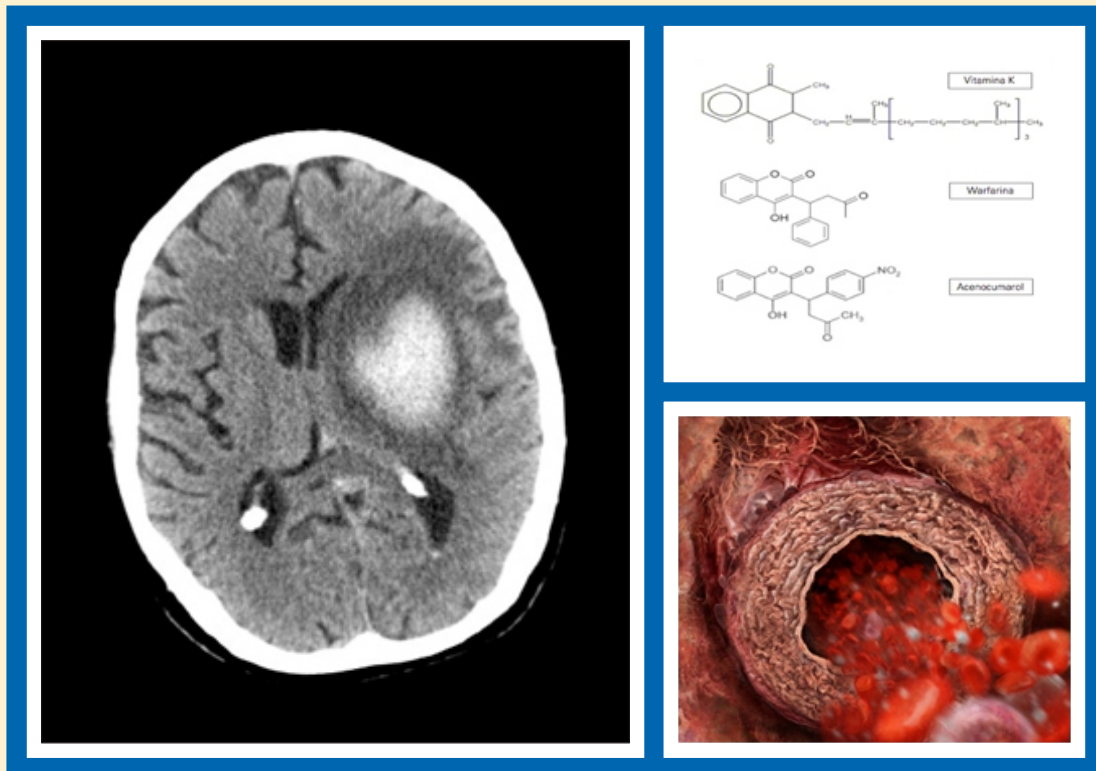




Universidad
de Alcalá

Programa de Doctorado en Medicina

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANEJO Y PRONÓSTICO DE LAS HEMORRAGIAS CEREBRALES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES



Tesis Doctoral presentada por

NURIA HUERTAS GONZÁLEZ

2014



Universidad
de Alcalá

Programa de Doctorado en Medicina

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANEJO Y PRONÓSTICO
DE LAS HEMORRAGIAS CEREBRALES ASOCIADAS AL
TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES**

Tesis Doctoral presentada por

NURIA HUERTAS GONZÁLEZ

Directora:

DRA. MARÍA ALONSO DE LECIÑANA CASES

Alcalá de Henares, 2014

“La emoción decide, y la razón justifica”

Roberto Aguado

AGRADECIMIENTOS

La presentación de esta tesis no habría sido posible sin la motivación que me ha transmitido María Alonso, desde el minuto en que me lo propuso hasta los momentos finales en los que me flaqueaban las fuerzas. Quiero agradecerle, en primer lugar, la confianza depositada en mí para llevar a cabo este trabajo, y su extraordinaria labor en mi formación como investigador durante todo este tiempo. Me ha orientado y supervisado de manera continua con un interés y entrega que han sobrepasado con creces mis expectativas iniciales. Sus sugerencias y su rigurosidad han sido la clave de la calidad de este trabajo.

Mi sincero agradecimiento a los neurólogos de los hospitales La Paz y Clínico San Carlos por su inestimable apoyo y su ayuda en la recogida de los datos: Blanca Fuentes, Gerardo Ruiz, Exuperio Díez Tejedor, Ana García y José Egido.

A mis compañeros del Hospital Ramón y Cajal, tanto a los adjuntos como a los residentes que me acompañaron durante mi periodo de formación como neuróloga, gracias por todo lo que me habéis enseñado y por los buenos momentos compartidos.

Gracias también a mis compañeros del Severo Ochoa, por su ayuda y sus ánimos en estos últimos años de intenso trabajo.

Quiero expresar un agradecimiento muy especial a mi familia, a mi hermano David y fundamentalmente a mis padres, Mari Nieves y Dioni, por enseñarme tantas cosas buenas, por levantarme cuando me había caído y por hacer posible todo lo que soy hoy.

Y por último, pero por supuesto no menos importante, gracias a Raúl, por su paciencia y su comprensión, por haber sacrificado su tiempo para que yo pudiese cumplir con el mío. Gracias, Raúl, por estar siempre a mi lado. Esta tesis lleva mucho de ti.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	7
RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN	15
1. Epidemiología	17
2. Anticoagulantes orales	19
2.1. Mecanismo de acción	19
2.2. Uso clínico	23
2.3. Monitorización del efecto anticoagulante	24
2.4. Riesgo hemorrágico	27
3. Fisiopatología de las HIC	28
3.1. Crecimiento del hematoma	29
3.2. Edema perihemorrágico	30
3.3. Efecto citotóxico de la sangre extravasada	31
4. Etiopatogenia de las HIC	32
4.1. Patogénesis	32
4.2. Factores de riesgo	32
4.3. Estimación del riesgo de HIC y balance Riesgo/Beneficio del tratamiento con AVK	40
5. Clínica y diagnóstico	44
6. Pronóstico	48
6.1. Factores pronósticos	49
7. Tratamiento	53
7.1. Medidas generales	53
7.2. Manejo de la hemostasia	56
7.3. Tratamiento quirúrgico	61
7.4. Manejo de las complicaciones	63
7.5. Reintroducción de la coagulación	66

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	69
MATERIAL Y MÉTODOS	73
- Aspectos éticos	75
- Diseño	75
- Sujetos del estudio	75
- Criterios de exclusión	76
- Periodo de estudio	76
- Recogida de datos	76
- Variables del estudio	77
1. Características clínicas	77
2. Datos de laboratorio	79
3. Características radiológicas	80
4. Tratamiento específico de la hemorragia cerebral	82
5. Datos de evolución	83
- Estudio Estadístico	84
RESULTADOS	85
1. Características clínicas y evolución de las HIC-AVK en nuestro medio	87
2. Pautas de actuación terapéutica en las HIC-AVK en nuestro medio	98
3. Diferencias en la evolución en función del tratamiento recibido	104
4. Factores pronósticos	109
DISCUSIÓN	121
1. Características clínicas y evolución de las HIC-AVK	123
2. Pautas de actuación terapéutica en las HIC-AVK	126
3. Influencia del tratamiento en la evolución	128
4. Factores pronósticos	130
CONCLUSIONES	135
BIBLIOGRAFÍA	139
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	171
ANEXOS	175

ABREVIATURAS

- AAC:** angiopatía amiloide cerebral
- AAS:** ácido acetilsalicílico
- ACCP:** American College of Chest Physician
- ACO:** anticoagulante oral
- AHA/ASA:** American Heart Association/American Stroke Association
- AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos
- APOE:** apolipoproteína E
- ATACH:** Antihypertensive Treatment in Acute cerebral Hemorrhage
- AVK:** antagonista de la vitamina K
- BHE:** barrera hematoencefálica
- CCP:** concentrado de complejo protrombínico
- CH:** crecimiento del hematoma
- CMI:** cirugía mínimamente invasiva
- CHADS₂:** Congestive heart failure, Hypertension, Age over 75, Diabetes mellitus and 2 points for a history of Stroke
- CHA₂DS₂-VASc:** Congestive heart failure, Hypertension, Age over 75 (x2), Diabetes mellitus, history of Stroke (x2), Vascular disease, Age 65-75 and Sex category (female)
- CYP:** citocromo P450 –variantes alélicas 2C9, 3A4, 1A2, 4F2-
- DE:** desviación estandar
- DM:** diabetes mellitus
- DL:** drenaje lumbar
- DNP:** deterioro neurológico precoz
- DVE:** drenaje ventricular externo
- EEUU:** Estados Unidos
- EmR:** escala de Rankin modificada
- EPH:** edema perihemorrágico
- EQE:** evacuación quirúrgica endoscópica
- EUSI:** European Stroke Initiative
- FA:** fibrilación auricular
- FAE:** fármacos antiepilépticos

Fe: hierro

FIV: fibrinólisis intraventricular

Fn-c: fibronectina celular

FNT- α : factor de necrosis tumoral

5-FU: 5-Fluorouracilo

FVC: filtro de vena cava

GCS: escala de coma de Glasgow

h: horas

HAS-BLED: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HEMORR₂HAGES: Hepatic or Renal Disease, Ethanol Abuse, Malignancy, Older Age, Reduced Platelet Count or Function, Re-Bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic Factors, Excessive Fall Risk and Stroke

HIC: hemorragia intracerebral

HIC-AVK: hemorragia intracraneal asociada a antagonistas de la vitamina K

HIV: hemorragia intraventricular

HNF: heparina no fraccionada

HOA: hidrocefalia obstructiva aguda

HTA: hipertensión arterial

HTIC: hipertensión intracraneal

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: insuficiencia cardíaca

IL-6: interleucina-6

INR: International Normalized Ratio

INTERACT: INTensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial

iv: intravenoso

LCR: líquido cefalorraquídeo

MAV: malformaciones arteriovenosas

min: minutos

mL: mililitros

MPMs: metaloproteasas de la matriz

MSC: microsangrado cerebral
NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale
PA: presión arterial
PAM: presión arterial media
PAS: presión arterial sistólica
PFC: plasma fresco congelado
P-gp: P-glicoproteína
PIC: presión intracraneal
PPC: presión de perfusión cerebral
RM: resonancia magnética
rtPA: Activador tisular de Plasminógeno recombinante (Alteplasa)
rVIIa: factor VII recombinante activado
SEN: Sociedad Española de Neurología
SU: Servicio de Urgencias
T (max): niveles plasmáticos pico
TC: tomografía computarizada
TC basal: TC1
TC control: TC2
TE: tromboembolismo
TEP: tromboembolismo pulmonar
TEV: tromboembolismo venoso
TP: tiempo de protrombina
TVP: trombosis venosa profunda
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
UI: Unidad de Ictus
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
Vit KO₂: vitamina K-epóxido
Vit KH₂: vitamina K reducida
VKOR: vitamina K-epóxido reductasa
VKORC1: vitamina K-epóxido reductasa subunidad 1
Vm: vida media

RESUMEN

Introducción

Las hemorragias cerebrales son la complicación más grave del tratamiento con anticoagulantes orales (ACO). La indicación más frecuente de este tratamiento es la prevención de ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular (FA). Los ACO más utilizados hasta el momento son los dicumarínicos o antagonistas de la vitamina K (AVK). El riesgo relativo de hemorragia intracraneal (HIC) se multiplica por 8 en pacientes tratados con AVK.

Las HIC asociadas a los AVK (HIC-AVK) son de mayor tamaño que las espontáneas y, debido a la alteración de la coagulación, se ha sugerido que tendrían mayor probabilidad de crecer, y que este crecimiento se prolongaría durante más tiempo, lo que podría explicar el mal pronóstico de estas hemorragias.

Por este motivo, el tratamiento de las HIC-AVK se basa en la administración de fármacos específicos encaminados a revertir el efecto anticoagulante de los AVK, aunque no existen datos concluyentes en la literatura que demuestren que esto evite el crecimiento del hematoma (CH) ni que mejore el pronóstico de los pacientes. Las guías terapéuticas recomiendan la suspensión inmediata del ACO y la administración de vitamina K junto con la reposición de los factores vitamina K dependientes (Clase I, nivel de evidencia C), mediante la utilización de Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP) o Plasma Fresco Congelado (PFC).

Hipótesis y Objetivos

Un mayor grado de anticoagulación (valor elevado de INR) podría dar lugar a HIC-AVK más graves y a mayor crecimiento de las mismas, por lo que normalizar la coagulación mejoraría el pronóstico. Sin embargo, esto no ha sido demostrado de manera sólida. De hecho, en la práctica cotidiana el manejo de estos pacientes es heterogéneo.

Es posible que existan otros factores clínicos, radiológicos o relativos al tratamiento que influyan en la evolución de estos pacientes. Por tanto, la identificación adecuada de estos factores pronósticos ayudaría a definir aquellos pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento específico y a optimizar el mismo.

Para comprobar estas hipótesis se establecen los siguientes objetivos:

1. Describir las características clínicas y la evolución de las HIC asociadas a AVK en nuestro medio.
2. Describir las pautas de actuación en el manejo de las HIC-AVK en la práctica cotidiana.
3. Analizar posibles diferencias en la evolución en función del tratamiento aplicado.
4. Definir factores pronósticos.

Material y Métodos

Registro prospectivo multicéntrico de pacientes con HIC-AVK realizado en 3 Unidades de Ictus (UI) de la Comunidad de Madrid.

Se recogen datos demográficos, factores de riesgo, comorbilidades, características clínicas y radiológicas de las hemorragias, parámetros bioquímicos y de coagulación y pautas de tratamiento utilizadas, así como la evolución funcional, del déficit neurológico y la mortalidad a los tres meses.

Fueron excluidas las HIC-AVK masivas con mal pronóstico vital inmediato, las que no tenían componente intraparenquimatoso y las hemorragias postraumáticas o con otra causa subyacente.

Se realizó un análisis por subgrupos según la evolución (deterioro neurológico significativo en la fase aguda, mortalidad e independencia funcional a los tres meses) incluyendo el tratamiento recibido y la normalización de la coagulación. Se utilizaron las pruebas t de Student-Fisher y U de Mann-Whitney para variables continuas, y la X^2 de Pearson y el test exacto de Fisher para variables categóricas. Se empleó un análisis de regresión logística bivariante para definir la relación entre las variables del estudio que resultan significativas en la comparación por subgrupos o aquellas que en la

literatura muestran significado clínico o pronóstico, y las variables de evolución. Finalmente, se realiza un modelo predictivo de regresión logística múltiple para determinar cuáles son los factores que se asocian a mortalidad y buena evolución funcional en nuestra muestra.

Resultados

Se incluyeron un total de 71 pacientes con HIC-AVK desde febrero de 2009 hasta abril de 2012. La edad media fue de 76 años (rango 20-89), siendo 52% varones. La causa más frecuente de anticoagulación con AVK fue la presencia de FA (80%).

La puntuación NIHSS basal fue de 9 (5; 20) [mediana (p25; p75)] y el INR basal de 2,7 (0,9-10,8) [mediana (rango)]. El volumen inicial del hematoma fue de 34,6 cc (0,06-250) [media (rango)]. El tamaño del hematoma se correlacionó con la gravedad clínica (puntuación en la escala NIHSS) al ingreso (ρ de Spearman = 0,55). Sin embargo, no encontramos asociación entre el INR al ingreso y el tamaño del hematoma o la gravedad clínica.

El hematoma creció en 20 pacientes (57% de los que se dispone de TC de control), disminuyó en 8 (23%) y permaneció sin cambios en 7 (20%).

La mortalidad global fue del 38% (17 pacientes), mientras que otros 17 (38%) quedaron en situación de dependencia funcional (EmR 3-5).

La mayoría de los sujetos recibieron tratamiento farmacológico para revertir la anticoagulación (83%), siendo la pauta más frecuente la administración de CCP solo (42%), seguido de CCP + vitamina K (37%). La decisión de tratar se relacionó directamente con el grado de anticoagulación (INR basal) e inversamente con el tamaño del hematoma. En el 60,7 % de los individuos tratados se consiguió un INR de control <1,5. La demora media en la administración de tratamiento desde el inicio de los síntomas fue de 12 horas.

Los pacientes que sufrieron deterioro significativo en la fase aguda, así como los que fallecieron y los que tuvieron peor evolución funcional a los tres meses presentaban mayor gravedad clínica al inicio -medida mediante la escala NIHSS- con afectación del

nivel de conciencia, niveles más elevados de glucemia basal y hematomas de mayor tamaño con desplazamiento de línea media. El INR basal, la administración de tratamiento o la normalización de la coagulación no influyeron en el pronóstico. Tan sólo la gravedad clínica al ingreso permaneció como factor pronóstico independiente de deterioro neurológico precoz (OR: 1,07; IC 95%: 1,07- 1,24, $p < 0,001$), mortalidad (OR: 1.18; 95% CI: 1.09 -1.27, $p < 0,001$), evolución funcional favorable (mRS 0-2) (OR: 0.83; 95% CI: 0.74 -0.94, $p = 0,004$) y recuperación neurológica (NIHSS 0-1) (OR: 0.83; 95% CI: 0.73 -0.95, $p = 0,019$) a los 3 meses, siendo la puntuación ≥ 10 en la escala NIHSS al ingreso el punto de corte que predice, con mayor sensibilidad y especificidad, un pronóstico desfavorable.

Conclusiones

1. Las HIC-AVK son entidades graves que asocian una elevada mortalidad y dependencia.
2. La mayoría de los pacientes con HIC-AVK en nuestro medio reciben tratamiento farmacológico para revertir la anticoagulación.
3. No hemos encontrado diferencias en la evolución de los pacientes en función de la administración de tratamiento ni de la normalización del INR o la demora hasta la misma.
4. La gravedad clínica al ingreso -medida mediante la escala NIHSS- constituye el único predictor independiente de mortalidad, independencia funcional y recuperación neurológica a los 3 meses.

INTRODUCCIÓN

Una hemorragia intracerebral espontánea (HIC) se define como un sangrado en el parénquima cerebral causado por una rotura vascular no traumática. Este sangrado que se inicia en el tejido cerebral puede extenderse a los ventrículos cerebrales o al espacio subaracnoideo de forma secundaria ¹.

La HIC se caracteriza por una elevada morbilidad y mortalidad, por lo que debe ser diagnosticada y tratada precozmente.

Las HIC pueden ser primarias o secundarias en función de su etiología. Las primarias, que constituyen el 80-85% de todas las HIC, se deben frecuentemente a la rotura de un vaso cerebral dañado por procesos degenerativos relacionados con hipertensión arterial (HTA) (presente en el 60% de los casos de HIC) o a angiopatía amiloide cerebral (AAC) (5-20%). Las HIC secundarias suponen el 15-20% de todas las HIC y se relacionan con alteraciones de la coagulación (4-20%), con la rotura de vasos neoformados como en los tumores (~5%) o congénitamente anormales como las malformaciones arteriovenosas (MAV) (1-2%); causas menos comunes son: trombosis venosa cerebral, vasculitis, drogas, eclampsia y otras (<1%) ^{1,2}.

1. EPIDEMIOLOGÍA

Las HIC constituyen el 10-15% de todos los ictus ^{1,3-5}. La incidencia de HIC espontánea en Europa es de 15 casos por cada 100.000 habitantes ^{1,2}. En España se estima que las HIC constituyen aproximadamente el 12% de todos los ictus, mostrando una incidencia similar a los países de nuestro entorno ⁶.

El factor de riesgo más importante es la HTA (incrementa el riesgo 4-6 veces). Otros factores de riesgo son: la raza (mayor incidencia de HIC en los hispanos, asiáticos y afroamericanos), el sexo (3.7-4.6 veces más riesgo los varones), la edad (se duplica el riesgo cada 10 años), el hábito tabáquico (el riesgo se multiplica por 2.1-2.7), diabetes mellitus (DM) (riesgo x 1.3), consumo de alcohol (moderado, 36-56 g/día: riesgo x 2; excesivo, > 56 g/día: riesgo x 4), drogas (p.e. cocaína o anfetaminas) y coagulopatías ^{1,2,7}. El uso de terapia anticoagulante oral (ACO) aumenta el riesgo de HIC y la gravedad de la misma.

La localización de las HIC puede ser lobular (35-50%, típica de las hemorragias relacionadas con AAC), profunda (30-50%, característica de las HIC hipertensivas), y cerebelosa o troncoencefálica (9-15%)^{2,4,8}.

La incidencia de HIC ha aumentado debido a la utilización cada vez más frecuente de ACO⁹⁻¹¹. La indicación más frecuente de este tratamiento es la prevención de ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular (FA)¹². La gran mayoría de los estudios realizados hasta el momento se refieren a las HIC asociadas a los ACO *dicumarínicos* o *antagonistas de la vitamina K (AVK)* (HIC-AVK), como la warfarina y el acenocumarol, que han sido los más ampliamente utilizados. En los últimos años se han desarrollado nuevos ACO a los que nos referiremos más adelante.

El riesgo relativo de HIC espontánea se incrementa en 8-10 veces en pacientes tratados con AVK^{5,13-16}. En los individuos anticoagulados con warfarina en un rango de INR (International Normalized Ratio) entre 2 y 3, el riesgo de HIC aumenta en 0.2 a 0.6% por año de tratamiento^{11, 17,18}, incrementándose con un nivel más alto de INR. Este riesgo también aumenta de manera significativa si se asocia a otros fármacos antitrombóticos como ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, ticlopidina o heparina no fraccionada o de bajo peso molecular^{11,19}, o en el caso de polimedicación.

Varios estudios desarrollados en EEUU y Europa^{18,20-23} establecen que entre el 5-18% de las HIC se deben a AVK, lo que, considerando que aproximadamente el 1-1.7% de la población de los países occidentales recibe tratamiento anticoagulante oral con AVK^{11,16-18}, lleva a una incidencia estimada en la población general de 1.8 a 9/100.000 habitantes/año y 8000-10.000 nuevos casos esperados anualmente^{5,11,12,15,16,18,24,25}. Se estima que la incidencia de HIC continuará aumentando en los próximos años debido al incremento en la incidencia de FA en la población añosa, al envejecimiento de la población y al uso creciente de anticoagulantes en ancianos con buena calidad de vida⁵.

2. ANTICOAGULANTES ORALES

Los ACO clásicamente utilizados han sido los *dicumarínicos* o AVK, que durante mucho tiempo han sido los únicos fármacos de estas características disponibles para el uso clínico en la prevención de eventos tromboembólicos venosos y arteriales. Numerosos estudios han demostrado su eficacia para estas indicaciones, y actualmente reciben este tratamiento millones de personas en todo el mundo.

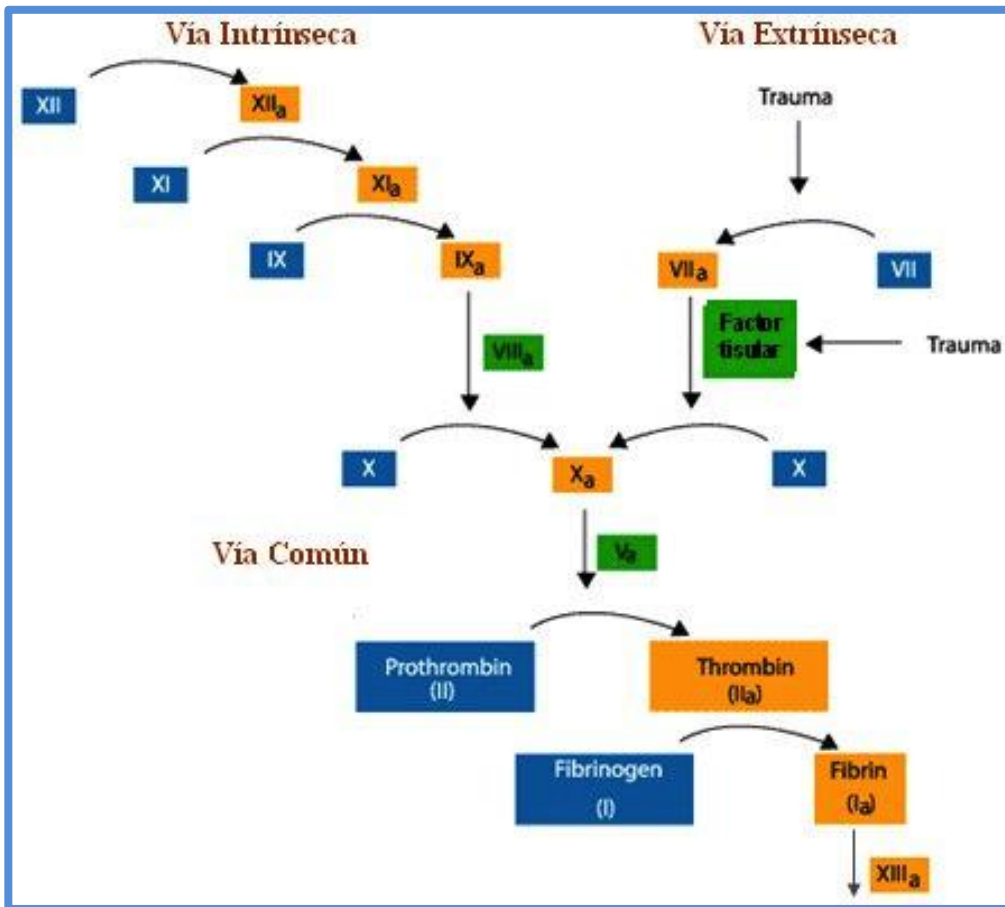
Estos anticoagulantes derivan del dicumarol –un derivado de la cumarina-, agente aislado en 1941 en la Universidad de Wisconsin como el causante de una enfermedad hemorrágica del ganado vacuno que ingería pasto con tréboles dulces infectados por un moho. Este fármaco fue llamado posteriormente Warfarina (Wisconsin Alumni Research Foundation). Más tarde se sintetizaron otras moléculas como el Acenocumarol, el Fenprocoumon y la Fenindiona ²⁶.

Desde hace años se está realizando un esfuerzo importante en desarrollar nuevos ACO que resulten tan efectivos como los AVK en la prevención de eventos tromboembólicos, con un perfil farmacológico más favorable. En el momento actual se han desarrollado dos líneas: los *inhibidores directos de la trombina*, representados por el Dabigatrán, y los *antagonistas del factor Xa*, como el Rivaroxaban y el Apixaban. Ambos tipos de ACO han sido recientemente aprobados para su uso clínico en muchos países. Próximamente se comercializará también el Edoxaban, perteneciente al último grupo referido.

2.1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ACO

Tanto los dicumarínicos como los nuevos ACO interfieren en algún eslabón de la “*cascada de la coagulación*”; este proceso consiste en una serie de reacciones enzimáticas encadenadas que permiten la activación consecutiva de un conjunto de proteínas denominadas “*factores de coagulación*” (Figura 1).

Figura 1: Cascada de la coagulación



Los **dicumarínicos** poseen una estructura semejante a la vitamina K (Figura 2).

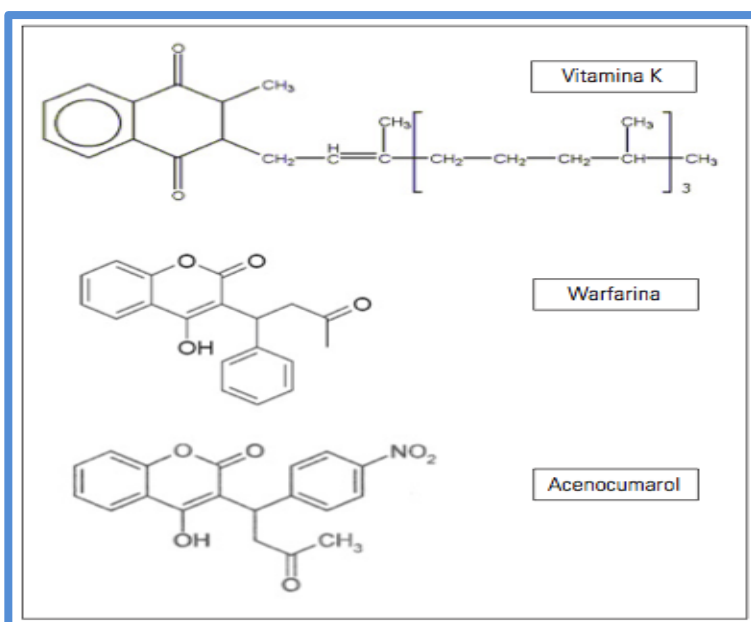


Figura 2: Estructura de la vitamina K y dicumarínicos²⁷

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición hepática de las enzimas que requieren de la vitamina K para activar los factores de coagulación II, VII, IX y X. Esta activación se debe a la γ -carboxilación del residuo ácido glutámico que poseen estas proteínas en la región N-terminal (Figura 3). El reciclaje de vitamina K-epóxido (Vit KO₂) generada en este proceso a vitamina K reducida (Vit KH₂) activa, utiliza dos enzimas: la vitamina K-epóxido reductasa (VKOR) y la vitamina K reductasa resistente a cumarínicos. Los dicumarínicos actúan inhibiendo la primera enzima, lo que interrumpe el proceso de reciclado de la vitamina K. Esto da lugar a la síntesis de formas inmunológicamente detectables pero biológicamente inactivas de las proteínas de la coagulación^{27,28}.

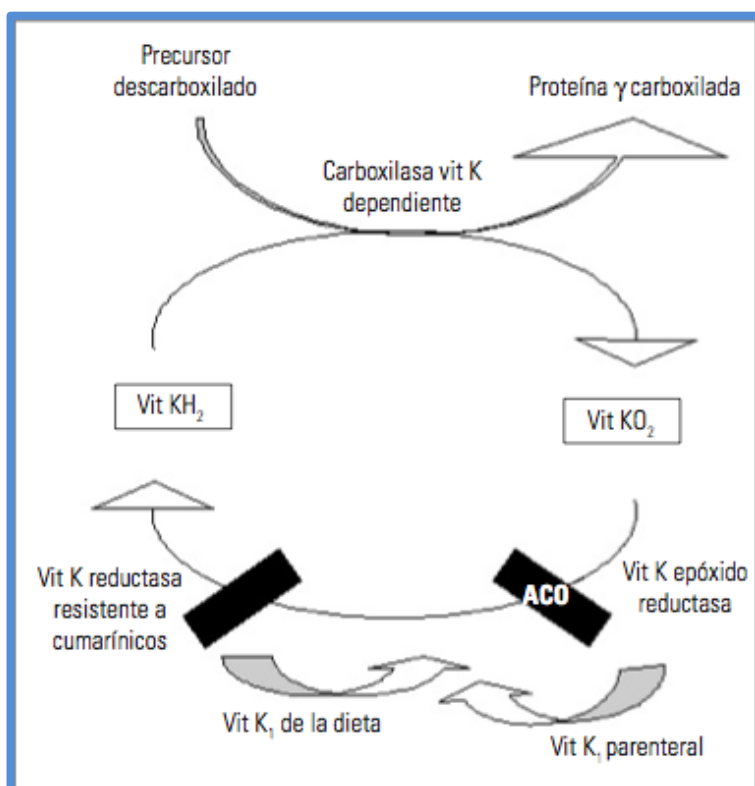


Figura 3: Ciclo de la vitamina K²⁷

El efecto inhibitorio de los dicumarínicos se puede eludir con la administración de vitamina K.

En España se usan el Acenocumarol (Sintrom ®), que es el más ampliamente utilizado, y la Warfarina (Aldocumar ®).

Las diferencias entre estos dos fármacos pueden observarse en la Tabla 1²⁷.

Tabla 1: Comparación entre Warfarina y Acenocumarol ²⁷

	Warfarina	Acenocumarol
Tiempo de acción	72-96 h	36-72 h
Concentración máxima	4 h	1-3 h
Unión a proteínas	99.5%	98.7%
Vida media	37 h	8-11 h

En la práctica, la principal diferencia radica en la vida media (Vm). La Warfarina tiene mayor semivida, lo que evita oscilaciones en el nivel de anticoagulación a costa de demorarse la obtención del efecto deseado y persistir la alteración de la hemostasia al suspender el fármaco. El Acenocumarol, por el contrario, tiene una semivida más corta y menor persistencia del efecto anticoagulante, características que facilitan el ajuste de dosis y el manejo en caso de interrupción del tratamiento ²⁹.

A diferencia de los AVK, los **nuevos ACO** actúan sobre un factor de coagulación concreto al que inhiben de manera directa.

El representante de los *inhibidores directos de la trombina* es el Etxilato de Dabigatran, que por mediación de una enzima sérica se convierte en Dabigatran, un potente inhibidor directo y competitivo de la trombina. El 80% de la dosis administrada se elimina por vía renal, por lo que no se recomienda su administración en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 mL/h ³⁰⁻³².

El grupo de los *antagonistas del factor Xa* está representado, por el momento, por dos fármacos: Rivaroxaban y Apixaban, inhibidores directos selectivos del factor Xa ³¹⁻³⁵. Debido a sus vías de metabolización, ambos pueden usarse en pacientes con insuficiencia renal siempre que el aclaramiento de creatinina sea > 15 mL/h.

Tabla 2: Propiedades farmacológicas de los distintos tipos de ACO ³²

	Acenocumarol	Rivaroxaban	Apixaban	Etexilato de Dabigatran
<i>Diana</i>	Vit KO	Factor X _a	Factor X _a	Trombina
<i>Profármaco</i>	No	No	No	Sí
<i>Biodisponibilidad tras administración oral</i>	>95%	>80%	>50%	~6%
<i>T (max)</i>	36-72 h	2.5-4 h	3 h	2 h
<i>Vida media</i>	8-11 h	5-9 h jóvenes, 9-13 ancianos	8-15 h	14-17 h
<i>Monitorización</i>	INR ajustado	No necesario	No necesario	No necesario
<i>Administración</i>	1 vez diaria	1 ó 2 diarias	2 diarias	1 ó 2 diarias
<i>Metabolismo y eliminación</i>	CYP 2C9, 3A4, 1A2	CYP3A4; 66% renal, 33% fecal	CYP3A4; 75% fecal, 25% renal	80% renal, 20% fecal
<i>Interacciones farmacológicas</i>	CYP 2C9, 1A2 y 3A4,	Inhibidores potentes de CYP 3A4 y de P-gp	Inhibidores potentes de CYP 3A4 y de P-gp	Inhibidores de P-gp

T (max) indica niveles plasmáticos pico; CYP: citocromo P450 –variantes alélicas 2C9, 3A4, 1A2-; P-gp: P-glicoproteína

2.2. USO CLÍNICO DE LOS ACO

Los **dicumarínicos** se prescriben para una amplia variedad de indicaciones, incluyendo prevención primaria y secundaria de tromboembolismo venoso (TEV), de embolismo sistémico y de ictus en pacientes con prótesis valvulares cardíacas y con FA; en el manejo agudo de infarto agudo de miocardio (IAM) para prevención de ictus, IAM recurrente y muerte ^{19,36}.

Con respecto a los **nuevos ACO**, varios estudios han demostrado la eficacia de Dabigatran en la prevención de TEV tras cirugía ortopédica ³⁷⁻³⁹ y en la prevención de ictus y embolias sistémicas en pacientes con FA ^{30,40}. Este ACO ha demostrado no ser inferior a Warfarina en la prevención de ictus o embolismos sistémicos en pacientes con FA a dosis de 110 mg dos veces al día, mientras que a dosis de 150 mg dos veces al día resulta superior en términos de tromboprofilaxis ³⁰.

El Rivaroxaban es igualmente eficaz en tromboprofilaxis tras cirugía ortopédica ⁴¹⁻⁴⁴, así como en el tratamiento de una trombosis venosa establecida ⁴⁵. A dosis de 20 mg diarios muestra la misma eficacia que Warfarina en la prevención de ictus y embolismos sistémicos en pacientes con FA no valvular ³³.

El Apixaban se emplea también en profilaxis primaria de TEV tras cirugía ortopédica ⁴⁶⁻⁴⁹ y ha demostrado reducir la tasa de ictus y eventos embólicos sistémicos en pacientes con FA en comparación con aspirina ³⁴ y warfarina ³⁵, siendo recientemente incluida esta indicación en las guías terapéuticas.

Si comparamos estos tres nuevos ACO, no existen diferencias significativas entre ellos en cuanto a eficacia, salvo que el Dabigatran a dosis altas es superior en la prevención de ictus isquémicos y embolismos sistémicos, mientras que a dosis bajas resulta igual que Rivaroxaban y Apixaban ⁵⁰.

2.3. MONITORIZACIÓN DEL EFECTO ANTICOAGULANTE DE LOS ACO

La clave de una anticoagulación oral efectiva reside en asegurar el efecto anticoagulante deseado con el menor riesgo posible de sangrado. El método para controlar el grado de anticoagulación varía en función del fármaco empleado.

El control de la terapia anticoagulante con **dicumarínicos** se realiza a través del *tiempo de protrombina (TP) o de Quick*. Este TP es sensible a la disminución de tres de los cuatro factores procoagulantes dependientes de vitamina K: II, VII y X; para que se prolongue el valor de TP sus niveles plasmáticos deben ser inferiores al 10% de lo normal. Al comparar el valor del TP del paciente con un patrón normal o de referencia se obtiene el llamado INR ⁵¹. Dependiendo del tipo de patología, el INR que deberá tener el paciente variará. Según el American College of Chest Physician (ACCP) se recomienda un INR entre 2-3 para pacientes que cursen con tromboembolismo

pulmonar (TEP) o FA, y un INR 2,5-3,5 para pacientes con IAM y prótesis valvulares 52-54 .

El tiempo que se demora la obtención de un valor de INR terapéutico depende de la Vm del ACO utilizado y de la Vm de las proteínas vitamina K dependientes, siendo el factor VII el primero en inhibirse, a las 4-6 horas, y los factores II y X los últimos, requiriendo al menos tres días ²⁷.

Diversos factores contribuyen a la variabilidad dosis-respuesta de los dicumarínicos, y, por tanto, a la fluctuación de los niveles de anticoagulación y al riesgo de sangrado ^{16,55}. De ahí la necesidad de una monitorización estrecha.

El factor más importante son las interacciones farmacológicas ⁵⁶.

Tabla 3: Fármacos que interaccionan con los AVK ^{16,55,57}

Aumentan el efecto AVK	Disminuyen el efecto AVK
Acetaminofen	Anticonceptivos orales
Alopurinol	Azatioprina
Amiodarona	Carbamacepina
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	Dicloxacilina
Aspirina	Fármacos antitiroideos
Capecitabina	Fenitoína
Cefalosporinas	Fenobarbital
Cimetidina	Glutetimida
Ciprofloxacino	Griseofulvina
Clofibrato	Haloperidol
Clopidogrel	Nafcilina
Disulfiram	Rifampicina
Esteroides	Vitamina K
Fluconazol	
Fluorouracilo (5-FU)	
Glucagón	
Hormonas tiroideas	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	
Macrólidos	
Metronidazol	
Omeprazol	
Tamoxifeno	
Tolbutamida	
Trimetoprim/Sulfametoxazol	

El principal mecanismo de interacción consiste en la inhibición del citocromo hepático P450 isoenzima 2C9 (CYP2C9) implicado en el aclaramiento de los AVK, con lo que se incrementa la concentración plasmática de estos fármacos^{16,55}. Por el contrario, el efecto anticoagulante de los AVK puede disminuir por fármacos que aumenten el aclaramiento hepático¹⁶.

Por otra parte, fluctuaciones en el aporte de vitamina K en la dieta pueden tener un efecto significativo en el grado de anticoagulación en pacientes tratados con AVK. El aporte de una elevada cantidad a partir la dieta se traduce en la necesidad de mayor dosis de dicumarínico para conseguir un efecto anticoagulante adecuado^{11,55}. Esta vitamina se encuentra ampliamente distribuida en los alimentos, especialmente en los vegetales de hoja verde. Otras fuentes de vitamina K son los complejos multivitamínicos o suplementos dietéticos de herbolario⁵⁸.

Otros factores que pueden influir en la variabilidad de la respuesta de los AVK son: mal cumplimiento terapéutico o comorbilidades como insuficiencia cardíaca (IC), hepatopatía, DM o cáncer²⁷.

La actuación de los **nuevos ACO** sobre un único factor de coagulación y su rápido inicio de acción favorecen un nivel predecible de anticoagulación, permitiendo administrar dosis fijas sin necesidad de monitorización. Por otra parte, representan una opción terapéutica para aquellos pacientes que no consiguen niveles adecuados de anticoagulación con dicumarínicos^{32,59}.

Las interacciones farmacológicas de Dabigatran están determinadas por la *glicoproteína-P (P-gp)*, que es su proteína transportadora. Así, se recomienda evitar la administración conjunta de aquellos fármacos inhibidores de la *P-gp* (p.e. quinidina, ketoconazol, verapamilo, amiodarona, claritromicina) o inductores de la misma (p.e. rifampicina, carbamacepina, fenobarbital)^{58,60}.

En el caso de los antagonistas del factor Xa, como Rivaroxaban y Apixaban, las interacciones se producen con los inhibidores potentes del *citocromo 450 isoenzima 3A4 (CYP3A4)* y de la *P-gp*, como los antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir), que disminuyen el metabolismo hepático de estos fármacos y condicionan un aumento de su concentración plasmática. Asimismo, debe evitarse el uso concomitante de Rivaroxaban con fármacos inductores potentes de *CYP3A4* (p.e. rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital), ya que pueden disminuir significativamente la concentración plasmática de este ACO ^{58,60}.

2.4. RIESGO HEMORRÁGICO DE LOS ACO

Las hemorragias son la principal complicación del tratamiento con fármacos anticoagulantes.

Con respecto a los **dicumarínicos**, una revisión de estudios observacionales sobre pacientes tratados con warfarina muestra tasas anuales de sangrado fatal, mayor y menor de 0.8%, 4.9% y 15%, respectivamente ⁶¹. El riesgo acumulativo individual de presentar un episodio hemorrágico está directamente relacionado con la duración del tratamiento. Sin embargo, los sangrados suelen ocurrir en los primeros meses de anticoagulación, con una mediana de 14 meses ^{25,62}. Algunos estudios sugieren que la frecuencia de sangrado mayor desciende desde el 3.0% durante el primer mes de tratamiento a 0.8%/mes durante el resto del primer año y 0.3%/mes posteriormente ^{11,63}. Este riesgo se incrementa con niveles elevados de INR.

La complicación más frecuente de los dicumarínicos es el sangrado digestivo, pero las hemorragias cerebrales son la complicación más grave, ya que constituyen la causa de aproximadamente el 90% de las muertes y de la mayoría de las discapacidades permanentes en pacientes con sangrado asociado al uso de estos fármacos ⁶⁴.

Los **nuevos ACO** en general tienen menor riesgo de sangrado que los AVK. El Dabigatran a dosis bajas y el Apixaban son los ACO con menor riesgo de sangrado mayor, incluida HIC ⁵⁰. El Dabigatran a dosis de 150 mg dos veces al día presenta una tasa de sangrados mayores similar a los dicumarínicos ³⁰ y el Rivaroxaban asocia menos HIC pero mayor riesgo de sangrado gastrointestinal ³³.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LAS HIC

Existen dos mecanismos fundamentales causantes del daño cerebral en las HIC: en primer lugar, el *efecto mecánico directo* o *efecto de masa* que ejerce el hematoma sobre el tejido cerebral; de manera secundaria, la *toxicidad química* generada por una serie de moléculas que son liberadas a la periferia del hematoma ^{16,65}.

Al efecto mecánico generado por el sangrado primario se añade el generado por el potencial crecimiento del hematoma (CH) y por el edema perihemorrágico (EPH), que se produce en la mayoría de los pacientes con HIC. Cuanto mayor sea el volumen global mayor será el incremento de la presión intracraneal (PIC), favoreciendo la compresión de estructuras cerebrales.

Algunos estudios demuestran una reducción del flujo sanguíneo cerebral en las zonas que rodean al hematoma, atribuido tanto al efecto mecánico sobre la microcirculación como al efecto de sustancias vasoactivas que condicionarían un vasoespasmo. Existe controversia en cuanto a si este área de perfusión disminuida es real y si contribuye al daño neuronal secundario tras una HIC ¹⁶. Estudios radiológicos más recientes basados en resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC) sugieren que la hipoperfusión perihemorrágica es secundaria a una disminución de la demanda metabólica y no una isquemia tisular propiamente dicha ^{66,67}.

3.1. CRECIMIENTO DEL HEMATOMA (CH)

El crecimiento temprano del hematoma se asocia con deterioro neurológico precoz (DNP) y con mal pronóstico^{68,69}. Por tanto, se ha considerado necesario aplicar medidas terapéuticas precoces dirigidas a evitar este CH⁷⁰.

El CH se define como un incremento de su volumen entre el 33 – 50% o un cambio absoluto en el mismo de 12.5 -20 mL en la TC de control⁷¹⁻⁷⁴. Tiene lugar como resultado del sangrado persistente o *resangrado* a partir del punto de rotura vascular, o por el sangrado secundario desde los vasos dañados en el tejido perilesional⁷⁰.

En el caso de las HIC espontáneas se produce un crecimiento del hematoma en el 18-38% de los casos en las primeras 3 horas tras el inicio de los síntomas^{68,71,72}, y alrededor del 73% de los hematomas desarrollan al menos cierto grado de crecimiento dentro de las primeras 24 horas⁷⁵.

Un estudio que compara HIC espontáneas con aquellas asociadas a AVK encuentra CH en el 16% de las primeras y en el 54% de las HIC-AVK. La mediana de tiempo en que se desarrolla este crecimiento fue de 8.4 h (rango: 2.4-31.3 h) en las HIC espontáneas y de 21.4 horas (rango: 4.6-60.8 h) en las HIC-AVK⁷⁶.

El hecho de que el CH sea más frecuente en las HIC-AVK se debería a la inhibición de la coagulación que favorecería el sangrado persistente. Se ha hipotetizado que este crecimiento en un intervalo más prolongado supondría mayor oportunidad de tratamiento con respecto a las hemorragias espontáneas.

La TC craneal permite detectar la existencia de sangrado activo mediante la identificación de extravasación de contraste radiológico: es el llamado “spot sign” o “signo de la mancha”⁷⁷⁻⁷⁹ (Figura 4). La presencia de este signo constituye un predictor del CH de gran especificidad^{77,79}, así como un predictor de mortalidad^{78,79}.

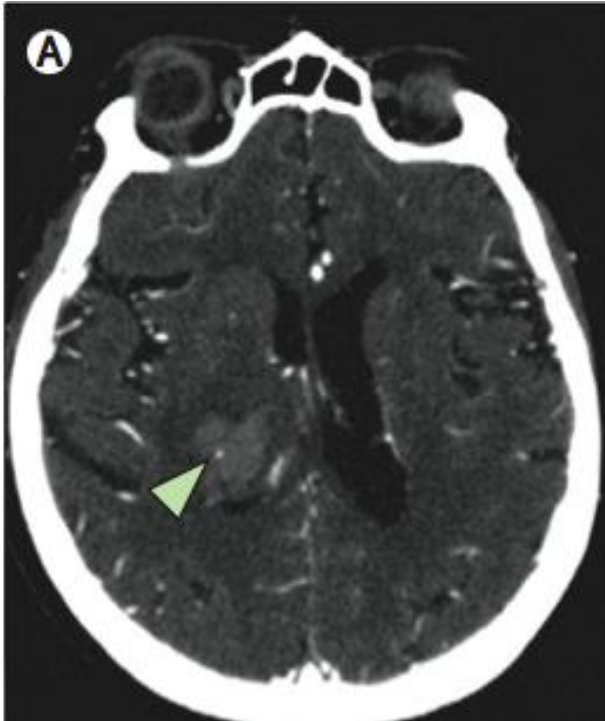


Figura 4: Imagen de Angio-TC que muestra extravasación de contraste (Signo de la mancha) Indicado mediante flecha ⁷⁴

3.2. EDEMA PERIHEMORRÁGICO (EPH)

El EPH contribuye al efecto de masa ejercido por el hematoma cerebral.

Se han desarrollado varios estudios para evaluar el papel de este edema y su posible modificación para mejorar la evolución de los pacientes con HIC. El estudio INTERACT mostró un incremento del volumen del EPH 72 horas después de la TC inicial ⁸⁰. Un estudio basado en RM demostró que el EPH aumenta de tamaño más rápidamente durante los primeros 2 días, para posteriormente crecer de manera más lenta hasta alcanzar su tamaño máximo hacia el final de la segunda semana (media de 12 días tras el inicio) ⁸¹.

La fase más precoz de producción del EPH se debe a la presión hidrostática que ejerce el hematoma en formación y a la liberación por parte del mismo de sustancias pro-osmóticas (proteínas, electrolitos) al tejido circundante, generando un *edema vasogénico* ⁷⁴. Las fases posteriores consisten en la formación de *edema citotóxico*, resultante de la activación de la cascada de coagulación y la liberación de trombina, que favorece la actuación de *metaloproteasas de la matriz* (MPMs) sobre la *barrera hemato-encefálica* (BHE) ⁶⁹. Finalmente también contribuye a este edema la lisis de eritrocitos ^{69,74}, que ocurre días a semanas después del inicio de la HIC ⁸².

Se han propuesto factores que podrían influir en el volumen del EPH, como la presión arterial sistólica (PAS) elevada, la hiperglucemia y el uso de estatinas^{74,81}.

Modelos experimentales de HIC han mostrado que la inyección intracerebral de sangre heparinizada o la administración de inhibidores de la trombina conlleva menor formación de EPH⁸³⁻⁸⁵. Considerando que los AVK inhiben la formación de trombina, las HIC-AVK tendrían menor concentración de la misma en el coágulo, lo que condicionaría menor toxicidad en el tejido circundante y menor EPH¹⁶. Teniendo en cuenta estos hallazgos, la reversión de la anticoagulación en la fase aguda podría aumentar de manera paradójica el EPH⁵.

3.3. EFEECTO CITOTÓXICO DE LA SANGRE EXTRAVASADA

El daño cerebral secundario a una HIC ha sido atribuido en mayor medida al **efecto citotóxico** generado por la *trombina* producida por el coágulo y por las *sustancias proinflamatorias* liberadas con la sangre extravasada.

La trombina se libera desde el hematoma inmediatamente después de su formación. A bajas concentraciones detiene el sangrado, pero a concentraciones elevadas puede producir la muerte de neuronas y astrocitos^{16,82,86}. Por tanto, la trombina puede ser determinante en la evolución de una HIC y en sus consecuencias clínicas.

La trombina activa la *cascada inflamatoria* y la sobreexpresión de MPMs. Éstas últimas degradan los componentes de la BHE y la *fibronectina celular* (Fn-c), una glicoproteína esencial para la hemostasia^{69,74}. Entre las sustancias proinflamatorias, han demostrado ejercer un papel significativo en el daño tisular la cascada del complemento⁸⁷, el factor de necrosis tumoral α (FNT- α)⁸⁸ y la interleucina-6 (IL-6)⁶⁹.

Por otra parte, en fases más avanzadas, la liberación de hierro (Fe) tras la lisis de eritrocitos puede contribuir a la disfunción de la BHE, posiblemente a través de la producción de radicales libres que dañan la pared endotelial^{69,89}.

Todo ello favorecería el daño del parénquima y la microcirculación.

4. ETIOPATOGENIA DE LAS HIC

4.1. PATOGÉNESIS

Diversas condiciones patológicas pueden determinar que ocurra una HIC espontánea. Estas condiciones se ven favorecidas por factores como la edad y la HTA, que facilitan que las pequeñas arteriolas cerebrales se vayan debilitando, asociando un mayor riesgo de rotura. La mayoría de estas rupturas dan lugar a focos subclínicos de sangrado autolimitado, llamados *microsangrados cerebrales* (MSC), que se pueden detectar mediante secuencias de eco-gradiente en RM o en estudios de autopsia ^{90,91}. Asimismo, estos microsangrados se pueden producir por la presencia de una angiopatía subyacente de pequeño vaso generada por el acúmulo de proteína amiloide en las paredes de las arteriolas, la denominada AAC, que causa disfunción endotelial, alteración de la BHE e inflamación activa ^{92,93}. En estas circunstancias, los mecanismos fisiológicos de la hemostasia pueden no ser suficientes para detener el sangrado en los puntos de rotura vascular, dando lugar a la HIC ⁹⁴.

Los anticoagulantes incrementan la probabilidad de que una rotura arteriolar ocurrida espontáneamente produzca un sangrado de tamaño suficiente como para ser clínicamente manifiesto; sin embargo, parece que no aumentan la incidencia de microsangrados asintomáticos. De este modo, se ha establecido la hipótesis de que el uso de AVK “desenmascara” los MSC que, de otra manera, podrían permanecer asintomáticos ^{24,95}. Por tanto, los pacientes con mayor riesgo de presentar una HIC espontánea son los mismos que los que tienen mayor riesgo de HIC-AVK ^{25,94,95}. Esto explica, asimismo, por qué la distribución cerebral de las HIC espontáneas no difiere de las producidas por AVK ²¹.

4.2. FACTORES DE RIESGO

Los diversos factores que aumentan el riesgo de sangrado cerebral se resumen en la Tabla 4. Los AVK constituyen un factor de riesgo independiente, de manera que los demás factores multiplican el riesgo asociado a la toma de estos fármacos.

Tabla 4: Factores de riesgo de HIC ^{25,96}

Factores de riesgo probados ^{24,97,98}
Edad avanzada
HTA (especialmente PAS > 160 mmHg)
Enfermedad cerebrovascular previa
Intensidad de anticoagulación (fundamentalmente si INR >4.0)
Factores de riesgo posibles
Uso concomitante de AAS
AAC
Influencia étnica
Hábito tabáquico
Importante consumo de alcohol
DM
IC severa
Enfermedad hepática y renal severas
Malignidad
Marcadores radiológicos y genéticos
Leucoaraiosis detectada por TC/RM craneal
Microsangrados en la secuencia T2* potenciada de RM
Genotipo Apo ε2 ó ε4

4.2.1. Edad avanzada

Varios estudios han demostrado que el riesgo de HIC es mayor en pacientes con edades superiores a 80 años ^{98,99}. Esto se debe a que la edad avanzada determina la presencia de AAC y de HTA, factores que favorecen la existencia de microsangrados ⁹⁰⁻⁹³.

4.2.2. Hipertensión arterial

El riesgo de HIC espontánea está estrechamente relacionado con las cifras de PA. Por tanto, el control de las cifras tensionales es esencial para reducir el riesgo de HIC, especialmente en pacientes tratados con fármacos anticoagulantes o antiplaquetarios, y en aquéllos que presentan, además, otros factores de riesgo. La HTA mal controlada (i.e. PA > 160/90 mmHg) supone una contraindicación para el tratamiento con AVK ¹⁰⁰.

4.2.3. Angiopatía amiloide

La AAC constituye un factor de riesgo para HIC. Este riesgo se incrementa, a su vez, en aquellos pacientes anticoagulados aun manteniendo un buen control de INR, especialmente si presentan PA elevada ¹⁰¹. Por tanto, la identificación de esta vasculopatía permitiría determinar qué individuos tendrían mayor riesgo de sangrado cerebral antes de iniciar la terapia anticoagulante.

4.2.4. Enfermedad cerebrovascular previa

Las HIC espontáneas son más frecuentes en sujetos con enfermedad cerebrovascular previa, tanto sintomática como asintomática demostrada por RM ¹⁰². También en el caso de las HIC-AVK el riesgo es mayor en pacientes con historia previa de ictus isquémicos ¹⁰³.

Todos estos hallazgos tienen una explicación fisiopatológica basada en la HTA y la AAC, dos causas importantes de fragilidad vascular cerebral ^{104,105}. Ambos tipos de microangiopatía favorecen tanto los MSC como el daño isquémico cerebral. Así, en pacientes con HIC se observa frecuentemente alteración de la sustancia blanca e infartos lacunares, por lo que su presencia en la población general constituye un marcador de riesgo de HIC ⁹³.

4.2.5. Intensidad de anticoagulación

El nivel ideal de anticoagulación es aquél que minimiza el riesgo de sangrado y de tromboembolismo (TE). Varios estudios han demostrado que el riesgo de HIC se reduce con un valor de INR por debajo de 3.5, mientras que valores por encima de 4.5 multiplican el riesgo por 6^{98, 106-108}. El riesgo de HIC se duplica por cada incremento en un punto del INR⁴.

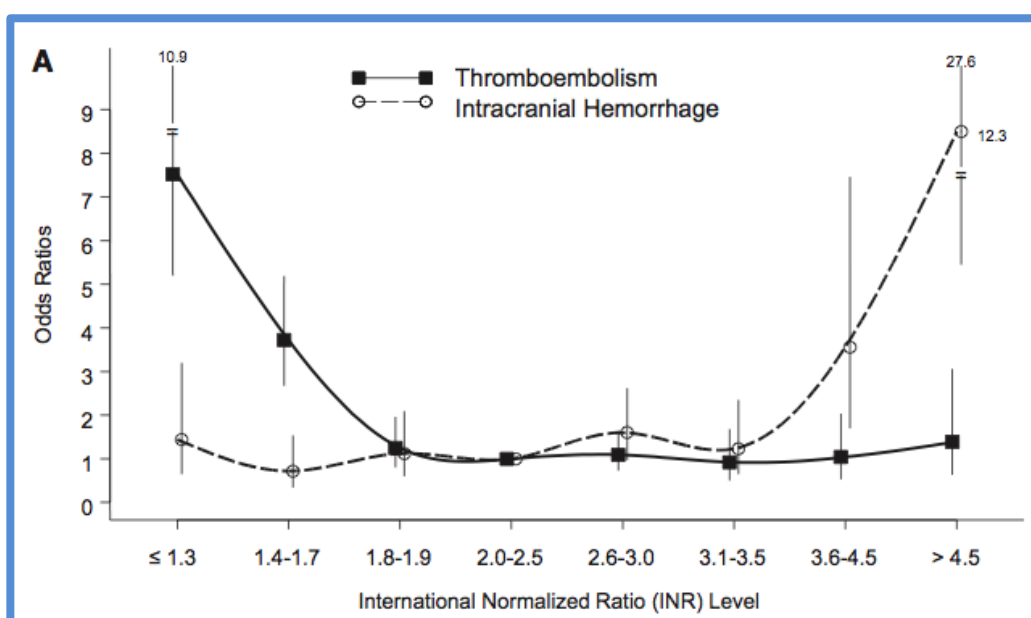


Figura 5: Curva en forma de “U” que resulta de la relación entre la curva de riesgo de TE y la curva de riesgo de HIC en pacientes tratados con AVK en función de la intensidad de anticoagulación (INR)¹⁰⁸

Con los datos mostrados, es razonable afirmar que el rango óptimo de anticoagulación corresponde a un INR entre 2 y 3, aunque en algunos casos de elevado riesgo de TE se recomienda un nivel máximo del rango más alto¹⁰⁹.

Sin embargo, a pesar del mayor riesgo de sangrado con niveles elevados de anticoagulación, la mayoría de las HIC-AVK ocurren con un INR dentro del rango terapéutico (2-3)^{5,14,21}. Un estudio reciente demostró que sólo el 6% de los pacientes con HIC-AVK presentaban niveles supratrapéuticos de anticoagulación antes del sangrado¹¹⁰.

4.2.6. Polimedicación

Como se ha mencionado, los fármacos dicumarínicos tienen múltiples interacciones (Tabla 3) que pueden descompensar los niveles de INR y aumentar el riesgo de hemorragia. En concreto, el uso de aspirina o AAS u otros antiagregantes en combinación con AVK incrementa el riesgo de HIC hasta 3 veces^{111,112}. Sin embargo, otros estudios concluyen que el uso concomitante de AAS y AVK no constituye un factor predictor de HIC⁹⁸.

En los individuos jóvenes que tienen un bajo riesgo de HIC, la tasa de hemorragias con tratamiento combinado de AVK y AAS es baja. En cambio, en los pacientes ancianos o en aquéllos con INR >3.0, el uso de AAS con AVK sí incrementa el riesgo de sangrado, por lo que su uso debería reservarse a los casos en los que los beneficios superaran ampliamente el riesgo elevado de HIC⁹⁴.

4.2.7. Marcadores radiológicos

Los marcadores radiológicos que se asocian a mayor riesgo de HIC son los MSC y la leucoaraiosis. Estos hallazgos se correlacionan con la existencia de una microangiopatía cerebral^{104,105,113}.

4.2.7.1. MICROSANGRADOS CEREBRALES

Los MSC se detectan radiológicamente como pequeños puntos hipointensos en las secuencias de RM eco-gradiente ponderadas en T2, y representan áreas microscópicas de depósito de hemosiderina^{93,104,105}.

Los criterios para la detección de estas lesiones son los siguientes¹¹⁴:

- Lesiones de ausencia de señal en secuencias eco-gradiente o T2*.
- Lesiones de aspecto redondeado u ovaladas y no lineales.
- Presencia de *efecto blooming* (o “florecente”) en secuencias T2*.
- Ausencia de hiperintensidad de señal en T1 y T2 de RM.

- Al menos la mitad de la lesión está rodeada de parénquima cerebral.
- Se han descartado razonablemente otras lesiones simuladoras como depósitos de hierro, calcio, hueso o extravasación de sangre.
- Historia clínica que excluya lesión axonal difusa traumática.

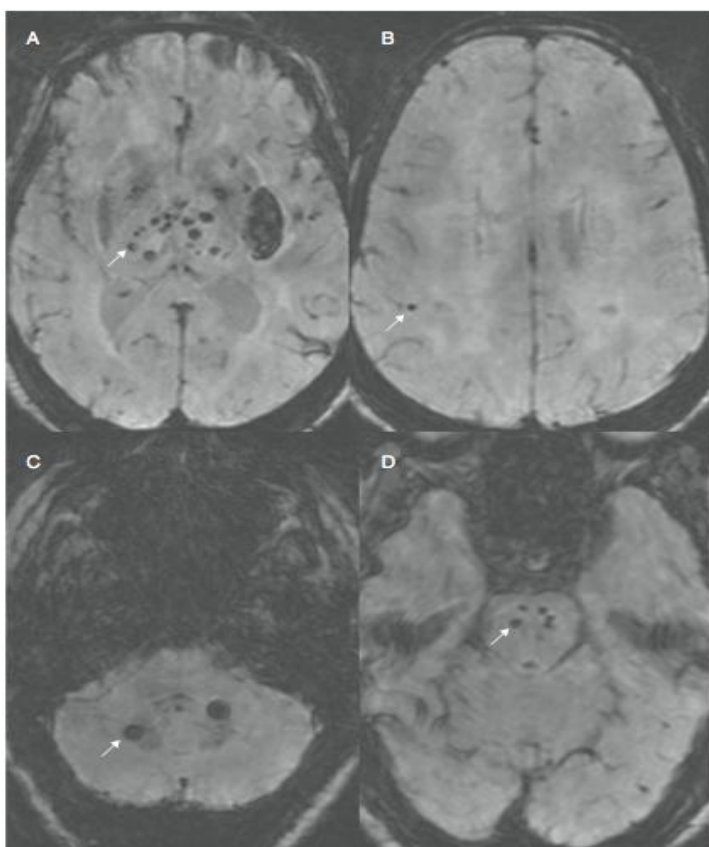


Figura 6: RM cerebral en secuencias T2*.

A. Múltiples imágenes hipointensas a nivel de los ganglios de la base.

B. Microsangrado a nivel subcortical parietal derecho.

C. Dos imágenes compatibles con microsangrado a nivel de hemisferios cerebelosos.

D. Varias lesiones hipointensas sugerentes de microsangrados a nivel de la protuberancia ⁹³.

Su prevalencia en la población mayor de 60 años se estima entre 5-6% ⁹², aumentando significativamente con la edad. También se ha asociado con el consumo de tabaco y la persistencia de niveles bajos de colesterol ⁹³.

Por lo tanto, los MSC son un marcador de riesgo de HIC, y pueden indicar un incremento de riesgo de sangrado clínicamente relevante en pacientes con tratamiento anticoagulante ⁹⁵. Varios estudios han confirmado que la presencia de MSC se asocia de manera independiente con una mayor incidencia de HIC-AVK ^{115,116}.

4.2.7.2. LEUCOARAIOSIS

La *leucoaraiosis* es un término radiológico que hace referencia a las alteraciones de la sustancia blanca cerebral profunda que se manifiestan como lesiones hipodensas en TC o hiperintensas en las secuencias T2 de la RM, localizadas en regiones periventriculares o subcorticales. Su mecanismo de producción es la isquemia crónica por alteración de la microcirculación cerebral que favorece una desmielinización de origen isquémico ¹¹⁷. No es infrecuente su asociación con la presencia de MSC ^{93,94,104}. Los principales factores predisponentes son la edad y la HTA ¹¹⁸. Otros factores asociados son la DM, enfermedades cardíacas o estenosis arteriales ¹¹⁷.

Esta entidad radiológica se asocia al desarrollo de deterioro cognitivo ¹¹⁷.

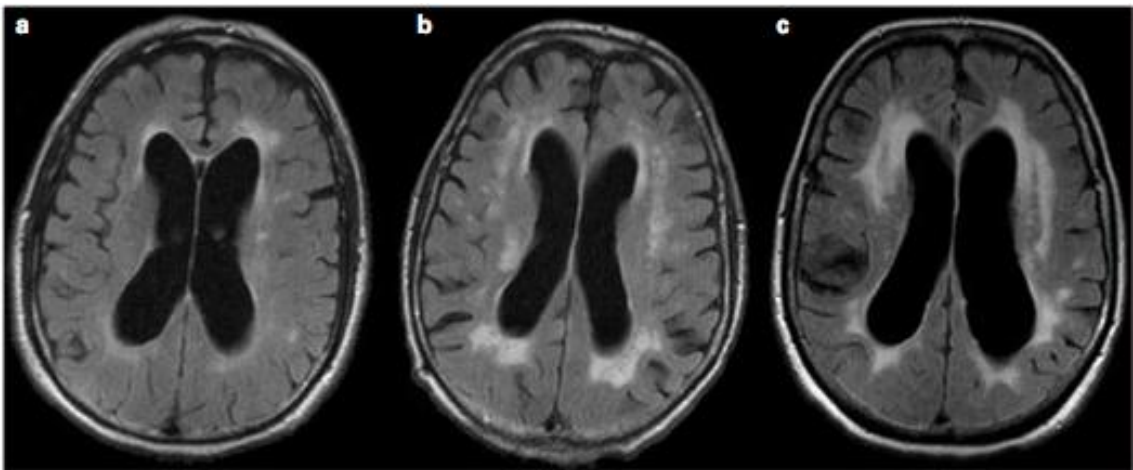


Figura 7: Ejemplos de la escala ARWMC (age-related white matter changes) para la evaluación de la sustancia blanca con imágenes de resonancia magnética: a) Grado 1: lesiones focales; b) Grado 2: comienzo de lesiones confluentes; c) Grado 3: lesiones difusas que comprenden regiones enteras, y que afectan o no a las fibras en U ¹¹⁷.

La leucoaraiosis es un factor de riesgo de HIC-AVK ¹⁰³ incluso en pacientes con un valor de INR ≤ 3 ¹¹⁹. Sin embargo, se ha observado que la presencia de leucoaraiosis avanzada pero sin MSC predispone a ictus isquémicos más que a HIC ^{115,120}.

Por tanto, en el momento actual no existen pruebas concluyentes para limitar el uso de fármacos anticoagulantes en pacientes con evidencia de MSC o leucoaraiosis ^{16,93}.

4.2.8. Marcadores genéticos

Algunos estudios sugieren que factores genéticos pueden modificar el riesgo de sangrado, y, en concreto, de hemorragia cerebral, en pacientes tratados con AVK¹⁶. Sin embargo, no está clara la utilidad práctica de su determinación en la toma de decisión de iniciar tratamiento anticoagulante en un paciente determinado¹²¹.

Se estima que un tercio de todas las HIC lobulares se relacionan con la presencia de los alelos $\epsilon 4$ y $\epsilon 2$ de la apolipoproteína E (APOE)¹²².

Variaciones en los genes de dos enzimas: el citocromo hepático P450 2C9 (CYP2C9) y vitamina K-epóxido reductasa subunidad 1 (VKORC1) se asocian con alteración en la sensibilidad a dicumarínicos^{16,57,123}, de tal manera que determinan entre el 6-10% y el 21-30% de la variabilidad en la dosis de warfarina, respectivamente¹²⁴.

Como se ha mencionado anteriormente, el CYP2C9 participa en el aclaramiento metabólico de los dicumarínicos. Se han descrito tres polimorfismos de esta isoenzima: CYP2C9*1 (alelo salvaje), CYP2C9*2 y CYP2C9*3^{16,57}, que inactivan tanto la warfarina¹²⁵ como el acenocumarol¹²⁶. Los pacientes portadores de estos alelos necesitan dosis más bajas de anticoagulantes, tardan más tiempo en alcanzar una dosis estable y tienen más riesgo de presentar niveles supratrapéuticos de anticoagulación y sangrado mayor¹²⁵. Recientemente se ha propuesto que la determinación del genotipo de CYP2C9 podría contribuir a identificar a aquellos sujetos con mayor riesgo de sangrado^{16,127}.

Otra isoenzima del citocromo P450: CYP4F2, que interfiere tanto en el metabolismo de warfarina¹²⁸ como de acenocumarol¹²⁹, ha demostrado estar igualmente implicada en la respuesta al tratamiento con dicumarínicos⁵⁷.

La enzima VKORC1 recicla la vitamina K epóxido a su forma reducida, esencial para la activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Sus polimorfismos incrementan la respuesta a warfarina¹³⁰ y acenocumarol¹³¹, aumentando el riesgo de hemorragia.

El mayor riesgo de sangrado atribuible a VKORC1 se limita al inicio de la terapia anticoagulante, mientras que los polimorfismos de CYP2C9 se asocian a un riesgo incrementado de manera continuada^{16,132}.

Esta variabilidad genética parece la base de las diferencias raciales en cuanto al riesgo de padecer HIC. Se ha visto que, tras el ajuste por edad, sexo, HTA, DM e IC, la incidencia de HIC espontánea es mayor en la raza asiática, intermedia en la raza negra y en los blancos hispanos, y más baja en la raza blanca no hispana ¹³³.

4.3. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE HIC Y BALANCE RIESGO/BENEFICIO DEL TRATAMIENTO CON AVK

Un buen control del INR y un manejo estricto de la HTA son los principales factores a considerar para minimizar el riesgo de HIC-AVK. Sin embargo, es necesario tener en cuenta otros factores como el uso de polimedicación o variaciones en la sensibilidad individual, dependientes de la existencia de condiciones subyacentes como la existencia de angiopatía amiloide, la edad, la raza o posibles variaciones genéticas, para conseguir un balance beneficio/riesgo favorable.

En función de los datos conocidos, se han desarrollado varios modelos para determinar el riesgo de sangrado en pacientes en tratamiento con AVK ¹³⁴⁻¹³⁶.

Tabla 5: Modelos de predicción de sangrado ¹⁶.

Autor	Seguimiento (meses)	Riesgo alto (%)	Riesgo medio (%)	Riesgo bajo (%)	Variables incluidas en los modelos
Beyth et al. ¹³⁴	48	53	12	3	Edad >65 años, historia de sangrado gastrointestinal, ictus previo, al menos uno de los siguientes: IAM, insuficiencia renal, anemia o DM
Kuijjer et al. ¹³⁵	3	7	4	1	Edad ≥60 años, sexo, malignidad, superficie corporal >2, tipo de dicumarínico (Vm corta o larga)
Shireman et al. ¹³⁶	3	5.4	2.0	0.9	Edad ≥70 años, sexo, sangrado remoto, sangrado reciente, abuso de alcohol/drogas, DM, anemia, uso de antiplaquetarios

Ninguno de estos modelos distingue entre sangrado intracraneal o sistémico, ni tampoco tienen en cuenta el valor predictivo de los niveles de INR.

En 2006 se publica la escala HEMORR₂HAGES [*Hepatic or Renal Disease, Ethanol Abuse, Malignancy, Older Age, Reduced Platelet Count or Function, Re-Bleeding, Hypertension, Anemia, Genetic Factors, Excessive Fall Risk and Stroke*]¹³⁷, que determina el riesgo anual de hemorragia en pacientes con FA anticoagulados con AVK:

Tabla 6: Escala HEMORR₂HAGES¹³⁷.

Característica clínica	Puntuación	Puntuación total	Incidencia de sangrado mayor (%/paciente-año)
Enfermedad hepática	1	0	1.9
Enfermedad renal	1	1	2.5
Alcoholismo	1	2	5.3
Cáncer	1	3	8.4
Edad > 75 años	1	4	10.4
Recuento de plaquetas < 75000/mm ³	1	>=5	
Tratamiento antiplaquetario concomitante	1		
Sangrado previo	1		
Hipertensión arterial mal controlada	1		
Hematocrito < 30%	1		
Presencia de CYP2C9*2 o CYP2C9*3	1		
Elevado riesgo de caída o deterioro cognitivo	1		
Ictus previo	1		

No existe un acuerdo en determinar un valor límite de puntuación de esta escala por encima del cual estuviera contraindicado en uso de terapia anticoagulante.

Más recientemente, la Sociedad Europea de Cardiología propuso una nueva escala de estimación del riesgo de sangrado en pacientes con FA¹³⁸: la escala HAS-BLED [*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly*]¹³⁹

Tabla 7: Escala HAS-BLED ¹³⁹.

	Factor de riesgo	Puntuación	Puntuación total	Sangrados por cada 100 pacientes/año
H	Hipertensión arterial	1	0	1.13
A	Función renal y hepática alteradas (un punto para cada una)	1 ó 2	1	1.02
S	Ictus isquémico	1	2	1.88
B	Sangrado	1	3	3.74
L	INR lábil	1	4	8.70
E	Edad avanzada (>65 años)	1		
D	Fármacos o alcohol (un punto para cada uno)	1 ó 2		

Una puntuación ≥ 3 indica un riesgo elevado de sangrado, por lo que se recomienda precaución si se decide el inicio de terapia anticoagulante ¹³⁹.

Esta escala es más simple, por lo que su uso se ha extendido a la práctica diaria ¹⁴⁰.

El riesgo de sangrado debe ser justificado por el beneficio en la prevención de eventos isquémicos. El riesgo ictus u otro evento isquémico varía considerablemente entre los pacientes con FA. Para la estratificación de este riesgo las guías americanas de la American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) ¹⁴¹ y las guías europeas ¹³⁸, así como las de la Sociedad Española de Neurología (SEN) ¹⁰⁹ utilizan la escala CHADS₂ [*Congestive heart failure, Hypertension, Age over 75, Diabetes mellitus and 2 points for a history of Stroke*] ¹⁴². Esta escala se emplea en la práctica diaria para valorar la indicación de terapia antitrombótica como profilaxis de ictus en pacientes con FA.

Tabla 8: Escala CHADS₂ ¹⁴².

	Factor de riesgo	Puntos	Puntuación total	Tasa de Ictus ajustada (%/año)
C	Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC)	1	0	1.9
H	HTA	1	1	2.8
A	Edad ≥ 75 años	1	2	4.0
D	DM	1	3	5.9
S₂	Ictus o AIT previos	2	4	8.5
			5	12.5
	Máxima puntuación	6	6	18.2

Se considera de *bajo riesgo* a aquellos pacientes con una puntuación en la escala de 0, de *riesgo intermedio* la puntuación de 1 ó 2, y *riesgo elevado* ≥ 3 . Así, se recomienda tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes que tengan más de un factor de riesgo, es decir, una puntuación en la escala CHADS₂ de al menos 2 ¹⁴².

La escala CHA₂DS₂-VASc [*Congestive heart failure, Hypertension, Age over 75 (x2), Diabetes mellitus, history of Stroke (x2), Vascular disease, Age 65-75 and Sex category (female)*] permite discriminar mejor a los pacientes con riesgo bajo o intermedio (CHA₂S₂ 0-1) mediante la inclusión de otros factores de riesgo ¹⁴³.

Tabla 9: Escala CHA₂DS₂-VASc ¹⁴³

Factor de riesgo		Puntuación	Puntuación total	Tasa de Ictus ajustada (%/año)
C	ICC	1	0	0
H	HTA	1	1	0.7
A ₂	Edad ≥ 75 años	2	2	1.9
D	DM	1	3	4.7
S ₂	Ictus/AIT/Tromboembolismo previo	2	4	2.3
V	Enfermedad vascular	1	5	3.9
A	Edad 65-74	1	6	4.5
S	Sexo femenino	1	7	10.1
			8	14.2
	Máxima puntuación	9	9	100

El uso combinado de las escalas de riesgo embólico con las escalas de riesgo hemorrágico se está extendiendo en la práctica clínica cotidiana con el fin de ajustar el balance riesgo/beneficio del uso de los fármacos anticoagulantes y seleccionar la terapia más adecuada ¹⁴⁴.

5. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de las HIC dependen de su localización y tamaño. Clásicamente se presentan con el inicio brusco de un déficit neurológico focal. Otros síntomas frecuentes son cefalea, náuseas y/o vómitos, aumento de la PA, alteración del nivel de conciencia ^{145,146} o crisis comiciales ⁷⁴.

El grado de déficit neurológico se suele medir, por consenso, mediante la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ¹⁴⁷ [ANEXO I]. El nivel de conciencia se mide mediante la escala de coma de Glasgow o GCS (Glasgow Coma Scale) ¹⁴⁸ [ANEXO II].

La disminución del nivel de conciencia y los vómitos son más frecuentes en HIC de fosa posterior y en HIC supratentoriales grandes por aumento de la PIC ^{1,146}.

La cefalea es frecuente en pacientes con hemorragias extensas o con afectación intraventricular, así como en casos de afectación meníngea ¹⁴⁶.

La incidencia global de crisis comiciales se estima en el 4.2-20%. La mayoría ocurren precozmente, el 90% en los primeros 3 días. Ocurren más frecuentemente en hemorragias lobulares y de gran tamaño ^{74,149,150}.

La **evaluación clínica inicial** de un sujeto con HIC a su llegada al hospital incluye la valoración de los síntomas de presentación, el tiempo transcurrido desde el inicio de dichos síntomas, la edad, factores de riesgo vascular (HTA, DM, ictus isquémico previo), antecedentes sobre factores predisponentes, consumo de tóxicos (alcohol, tabaco, cocaína), fármacos (AVK, aspirina u otros fármacos antitrombóticos), antecedente traumático o cirugías recientes (en especial endarterectomía o angioplastia carotídea, que pueden asociarse a síndrome de reperfusión), la existencia de deterioro cognitivo previo (por su probable relación con AAC), trastornos hematológicos u otras enfermedades que puedan predisponer a un sangrado, como patología hepática severa ^{1,145}.

La exploración física debe centrarse en valorar el nivel de conciencia (GCS) y la gravedad del déficit neurológico (NIHSS) tras asegurarse de la permeabilidad de la vía aérea, respiración, circulación y constantes vitales ¹⁴⁵.

Las **pruebas de laboratorio** que se deben realizar de manera rutinaria en los pacientes con HIC incluyen: hemograma completo; bioquímica que incluya función hepática y renal; estudio de coagulación y, en algunos casos, análisis toxicológico ¹⁴⁵.

Es necesaria la realización de una **prueba de imagen** para el diagnóstico inicial ¹⁵¹. La TC se considera la prueba de elección por su mayor disponibilidad en los Servicios de Urgencias (SU) ¹⁵². Las secuencias de RM eco-gradiente y ponderada en T2 son tan sensibles como la TC en la detección de sangrado agudo, e incluso más sensibles en la identificación de hemorragia previa ^{151,153,154}.

En la TC las hemorragias se muestran como áreas hiperdensas si la prueba se realiza en las primeras horas. En pacientes anticoagulados es frecuente ver un área de densidad heterogénea con áreas hipodensas que representan la sangre no coagulada procedente del sangrado activo (figura 8) ²⁴.

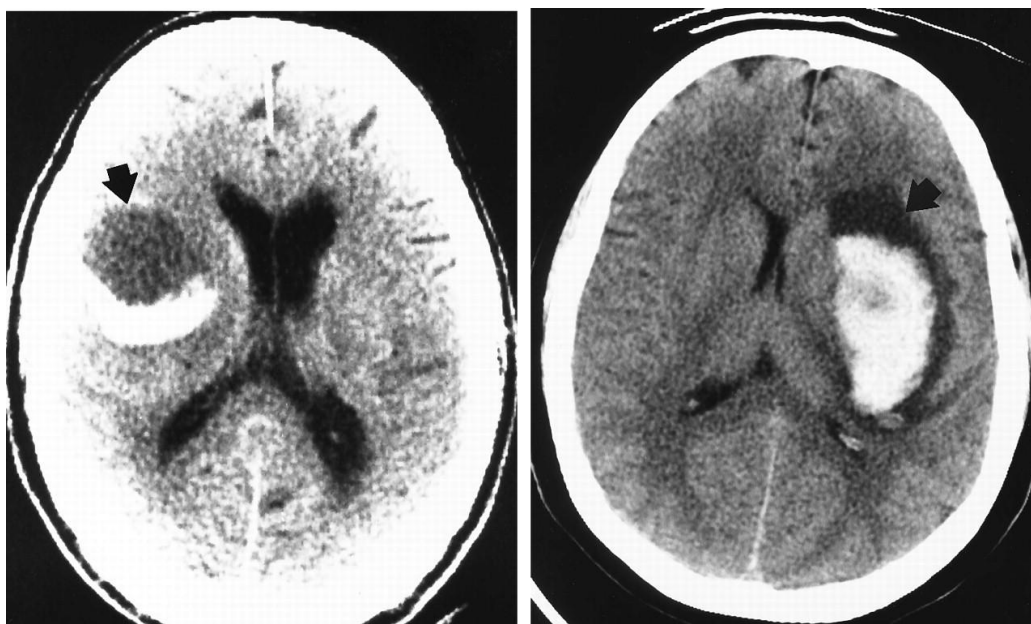


Figura 8: Interfase de sangre líquida (flechas) en la TC craneal de dos pacientes con HIC-AVK realizado en las 6 primeras horas tras el inicio de la clínica ²⁴.

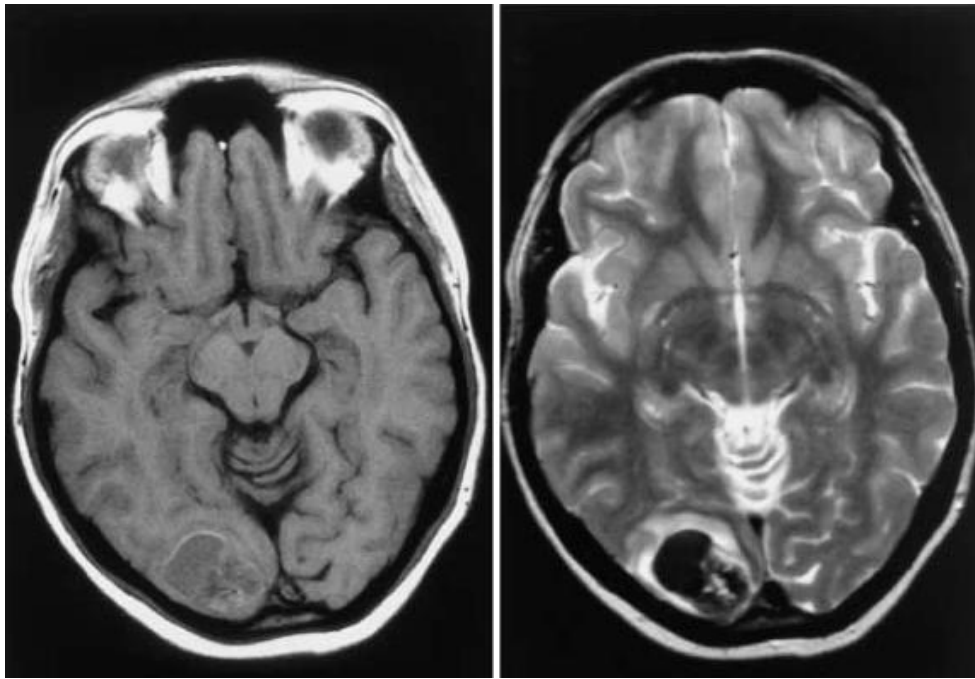
En los días posteriores el área hiperdensa aparece rodeada de una hipodensidad en anillo que se debe inicialmente a la retracción del coágulo y posteriormente al edema vasogénico. Al cabo de semanas, la hiperdensidad va desapareciendo desde la periferia hacia el centro con la reabsorción del hematoma, persistiendo finalmente una cavidad hipodensa que es indistinguible de la imagen de un infarto antiguo ^{1,155}.

La apariencia de una HIC en RM realizada dentro de las primeras horas es hipointensa en la secuencia T1 e hiperintensa en T2. En los días posteriores, a medida que desciende la cantidad de oxihemoglobina y aumenta la deoxihemoglobina en el hematoma, éste se muestra hipointenso en T2 rodeado de un anillo de hiperseñal correspondiente al edema. En las semanas siguientes, la deoxihemoglobina se transforma en metahemoglobina desde la periferia hacia el centro, mostrando una hiperseñal periférica en T1 que acaba ocupando todo el área de la hemorragia. Finalmente persiste como secuela una lesión hipointensa en T2 que refleja la presencia de hemosiderina. Las secuencias de eco-gradiente son especialmente sensibles para la detección de sangrados como áreas hipodensas bien delimitadas, como se ha mencionado previamente ^{1,155}.

Tabla 10: Patrones de intensidad de señal en las secuencias T1 y T2 de RM en los diferentes estadios de evolución de los hematomas [adaptado desde referencia 155]

Estadíos	T1	T2
Hiperagudo	↓	↑
Agudo	→ ó ↓	↓↓
Subagudo temprano	↑↑	↓↓
Subagudo tardío	↑↑	↑↑
Crónico	→ ó ↓	↓↓

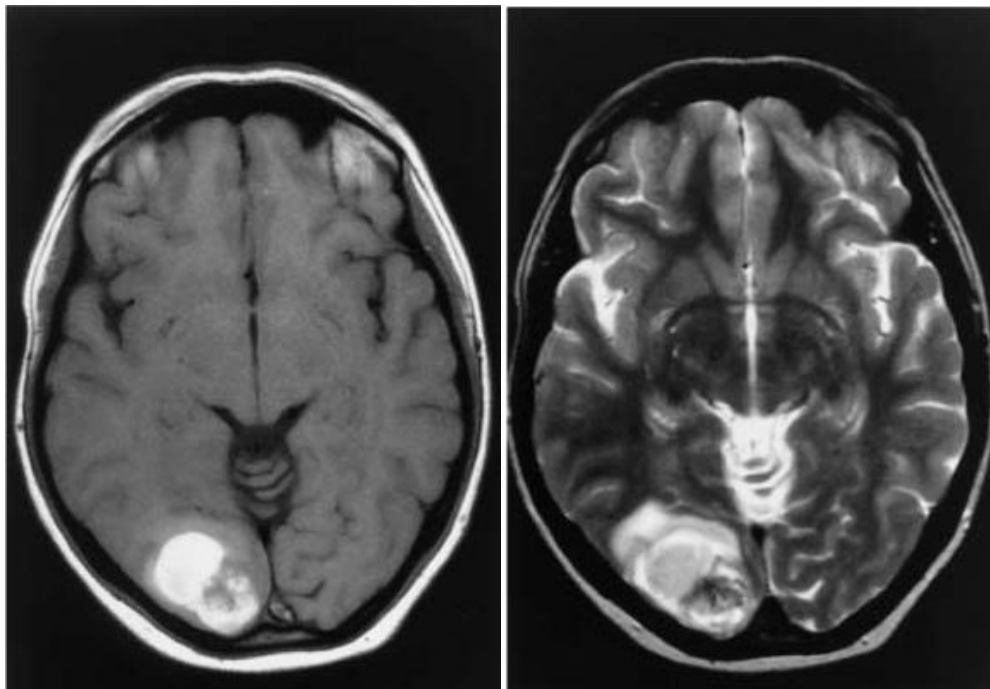
↑↑=marcadamente hiperintenso, ↑=hiperintenso, →=isointenso, ↓=hipointenso, ↓↓=marcadamente hipointenso



A.

B.

Figura 9: Cortes axiales de una HIC de 48 horas de evolución. A: Secuencia T1: el hematoma es isointenso o ligeramente hipointenso indicando la presencia de deoxihemoglobina, con un anillo ligeramente hiperintenso que sugiere la formación periférica de metahemoglobina. B: Secuencia T2: el hematoma es marcadamente hipointenso y se rodea de un halo hiperintenso que corresponde a edema vasogénico ¹⁵⁵.



C.

D.

Figura 10: Cortes axiales de una HIC de 7 días de evolución. C: Secuencia T1: el compartimento anterior es hiperintenso sugiriendo la presencia de metahemoglobina; el compartimento posterior se muestra iso- o hipointenso probablemente por la presencia de sangre que contiene todavía deoxihemoglobina (cavernoma). D: Secuencia T2: el compartimento anterior muestra una señal de intensidad intermedia mientras que el compartimento posterior es hipointenso ¹⁵⁵.

La TC puede demostrar mejor la extensión intraventricular de la hemorragia, mientras que la RM es superior en la detección de lesiones estructurales subyacentes como malformaciones vasculares ¹⁴⁵.

La administración de contraste en TC puede ayudar a demostrar el *spot sign* o *signo de la mancha*, que puede ser útil en la predicción del crecimiento del hematoma, y asimismo puede servir para demostrar lesiones subyacentes.

La realización de angiograma/venograma con TC o RM permite identificar malformaciones vasculares o trombosis venosas cerebrales ^{145,151}.

La realización de una arteriografía está indicada cuando la sospecha clínica es alta y/o las pruebas radiológicas no invasivas sugieren una causa vascular subyacente ^{145,152}.

6. PRONÓSTICO

Las HIC espontáneas constituyen una importante causa de morbi-mortalidad ⁷⁴. Presentan la mayor tasa de mortalidad de todos los ictus tras el ajuste por otros factores pronósticos ^{16, 156}: 17-55% a los 30 días ^{16,21,145,157-162}. La mitad de las muertes ocurren en la fase aguda, especialmente en las primeras 48 horas ^{145,157,161}. Además, las HIC tienen un mal pronóstico funcional: sólo el 12-39% de los individuos quedan funcionalmente independientes ¹⁶².

La mortalidad en las HIC-AVK es mayor que en las espontáneas: hasta el 67% a los 30-90 días ^{13,14,21,64,159,163,164}.

Un tratamiento precoz y agresivo tras el ingreso en el SU puede marcar la diferencia en cuanto a mortalidad y morbilidad, evitando las complicaciones, el crecimiento del hematoma y el deterioro neurológico precoz (DNP) ^{21,61,68,151}.

6.1. FACTORES PRONÓSTICOS

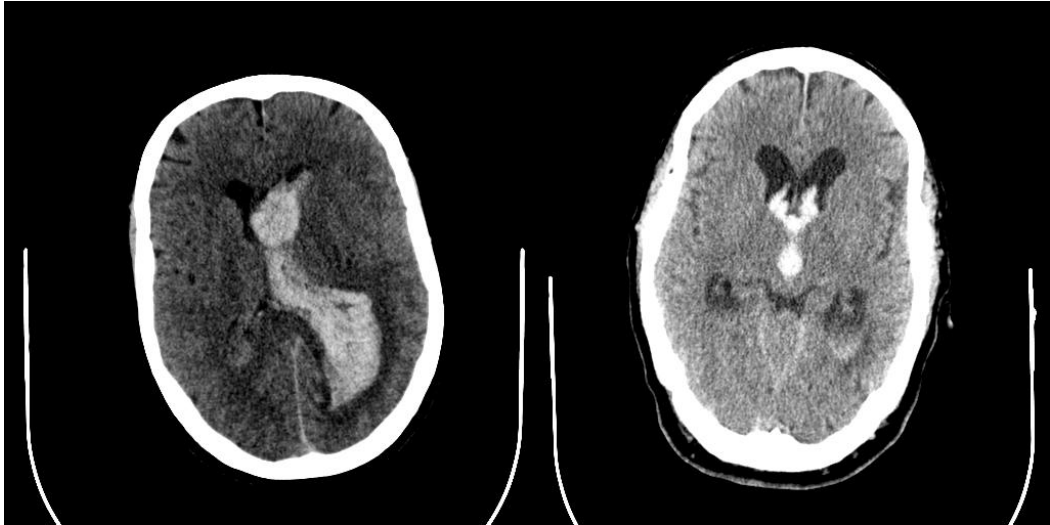
Los principales determinantes de mal pronóstico en las HIC, tanto espontáneas como asociadas a AVK, son ^{11,13,14,145,159,165-168}:

- Bajo nivel de conciencia
- Volumen inicial de la hemorragia
- Presencia de hemorragia intraventricular (HIV)
- Crecimiento del hematoma (CH)

El volumen de hemorragia al ingreso y la disminución del nivel de conciencia constituyen los marcadores pronósticos más importantes en las HIC ¹⁶⁹. Un volumen inicial ≥ 60 cc y un valor de GCS ≤ 8 predicen una mortalidad a los 30 días del 91%, frente al 19% en caso de volumen ≤ 30 cc y GCS ≥ 9 ¹⁶⁵. Un valor de GCS de 13 es un predictor altamente específico de mal pronóstico funcional, medido mediante la escala de Rankin modificada (mRS) ¹⁶⁸ [ANEXO III].

En las **HIC-AVK** no se ha podido demostrar una relación lineal entre el valor del INR y el tamaño inicial del hematoma ⁷⁶. Algunos autores sugieren que únicamente valores de INR por encima de 3 se asocian a mayor volumen de sangrado inicial ²³.

La existencia de hemorragia intraventricular constituye un predictor independiente de mal pronóstico. Ocurre entre el 30-50% de los pacientes con HIC ^{14,170-173}. Su presencia se correlaciona con el volumen total de HIC y con la localización anatómica de la misma ¹⁷³. No se ha demostrado mayor riesgo de HIV en relación con el uso de anticoagulación oral ²⁰.



A.

B.

Figura 11: A. Hemorragia en astas frontal y occipital del ventrículo lateral izquierdo. B. Hemorragia en tercer ventrículo y astas frontales de ambos ventrículos laterales.

La presencia de HIV multiplica por dos el riesgo de mala evolución funcional y casi triplica la tasa de mortalidad (hasta 50-75%)^{170,172}, más cuanto mayor es el volumen de HIV¹⁷⁴. En parte, este mal pronóstico se asocia con el desarrollo de hidrocefalia obstructiva aguda (HOA) secundaria^{74,171}.

El crecimiento del hematoma también constituye un predictor independiente de mortalidad y mal pronóstico en las HIC espontáneas^{75,145,151,169,175}.

En teoría, el CH sería más probable en las **HIC-AVK** debido a la alteración en la hemostasia, que favorecería el sangrado prolongado. La importancia de este concepto radica en que, si realmente el CH constituye un factor de mal pronóstico en las HIC-AVK, corregir los factores predisponentes a este crecimiento, en concreto la alteración de la coagulación, favorecería la evolución clínica¹⁷⁶. Sin embargo, este hecho no ha podido ser demostrado de manera inequívoca. Mientras que algunos estudios afirman que el CH sería uno de los principales factores de mal pronóstico en las HIC-AVK^{68,71,72,76}, otros muestran que ni el INR al ingreso ni el tiempo transcurrido hasta su normalización se relacionan con el CH, la mortalidad o el pronóstico funcional en estos pacientes¹⁶⁸.

Por tanto, en el caso de las **HIC-AVK**, aunque todos los mencionados se han descrito como factores de mal pronóstico, en los análisis multivariantes sólo los tres primeros se mantienen como predictores independientes de mala evolución en todos los estudios, mientras que el CH sólo en algunos.

Otros factores predictores de mortalidad precoz y mal pronóstico son ^{74,160,167}:

- Hidrocefalia
- Edema perihemorrágico (EPH)
- Elevación de la Presión Arterial (PA)
- Hiperglucemia
- Fiebre e infecciones
- Crisis Comiciales
- Tromboembolismo venoso (TEV)

El desarrollo de edema perihemorrágico contribuye al DNP en individuos con HIC ⁸¹ y, por tanto, es un factor determinante de mal pronóstico funcional y mortalidad ^{65,74}. Sin embargo, no todos los estudios encontrados en la literatura confirman este hecho ^{168,177}: algunos autores muestran que este efecto desaparece tras el ajuste por el volumen inicial del hematoma⁸⁰, mientras que otros concluyen que la presencia de EPH en fases precoces se asocia incluso con menor mortalidad ¹⁷⁸.

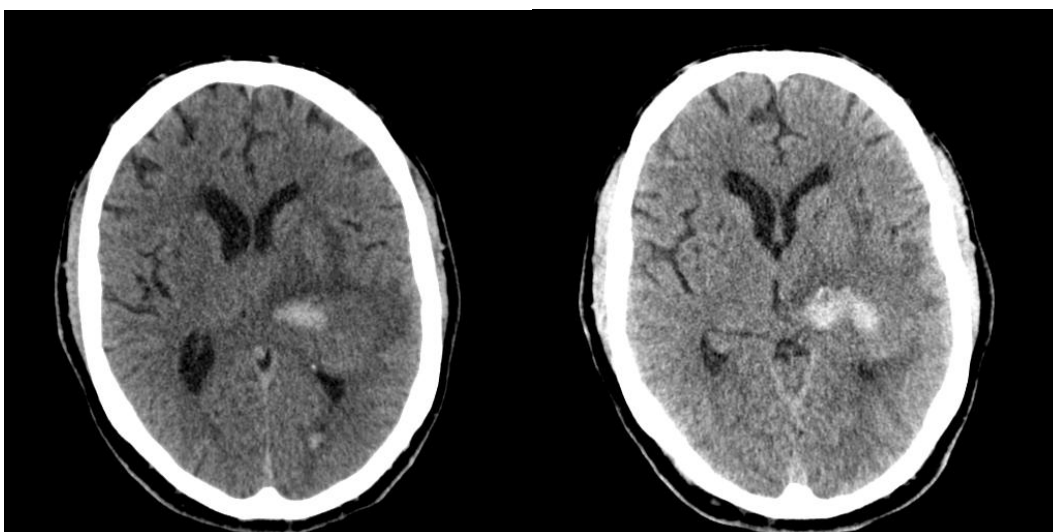


Figura 12: Edema perihemorrágico en dos cortes axiales de la misma HIC.

Pocos estudios hacen referencia al papel del EPH en las **HIC-AVK**. Teniendo en cuenta el mecanismo fisiopatológico mencionado previamente (véase página 31), el EPH en fases precoces podría ser menor debido al efecto de los AVK sobre la disponibilidad de trombina, de modo que la reversión rápida de la anticoagulación podría incrementar este edema ^{5,16,62}.

Un aumento en las cifras de PA por encima de 140/90 mmHg durante la fase aguda de una HIC espontánea se relaciona de manera independiente con mal pronóstico ^{179,180}, debido a que la PA elevada favorece el CH, el EPH y el resangrado ^{72,181}. Sin embargo, no se ha demostrado una asociación significativa entre cifras elevadas de PA en fase aguda y mal pronóstico en el caso de las **HIC-AVK** ^{14,160,167,168,182}.

Un valor elevado de glucemia sérica al ingreso constituye un factor independiente de mal pronóstico funcional y mortalidad en las HIC espontáneas, tanto en diabéticos como en no diabéticos ¹⁸³⁻¹⁸⁵. Esto se basa en que la hiperglucemia, generada como respuesta de estrés vía simpática tras la formación del hematoma, por sí misma puede favorecer el incremento del volumen del mismo, la muerte celular y la formación de EPH ^{176,186,187}.

En pacientes con **HIC-AVK**, no todos los estudios han demostrado la asociación entre cifras elevadas de glucemia y mal pronóstico ^{76,168}.

La elevación de la temperatura en los pacientes con HIC se asocia de manera independiente con mal pronóstico funcional y mortalidad ^{74,188-190}, debido a su relación con CH, edema cerebral, aumento de la PIC y DNP ¹⁹¹.

Existen evidencias contradictorias sobre la asociación de las crisis comiciales tras HIC con mal pronóstico funcional o mortalidad. Algunos estudios han demostrado un incremento de la mortalidad en aquellos pacientes con crisis comiciales en la fase aguda ^{192,193}, hecho que, sin embargo, no se ha demostrado en otros estudios prospectivos ^{194,195}.

El pronóstico también varía en función de la localización de la HIC, con una mortalidad a un año del 42% para las hemorragias cerebelosas, 51% para las profundas, 57% las lobulares, y 65% en el caso de las localizadas en el tronco del encéfalo ¹⁵⁷.

7. TRATAMIENTO

La HIC debe considerarse una emergencia médica, por lo que deben instaurarse de manera precoz las medidas terapéuticas precisas para disminuir el posible daño cerebral y sus secuelas.

El tratamiento de las HIC-AVK sigue el mismo esquema que el de las HIC, con la peculiaridad del manejo de la anticoagulación.

El tratamiento se basa, en primer lugar, en aplicar medidas de soporte vital, mantenimiento de la homeostasis y prevención de las posibles complicaciones. Por otra parte, se ha sugerido que la administración de tratamiento farmacológico específico encaminado a evitar el crecimiento del hematoma permitiría mejorar la evolución. En ocasiones es preciso la evacuación quirúrgica, que busca disminuir el daño tisular local y el efecto de masa ¹.

Por tanto, todo paciente con HIC debe ser atendido en un hospital que cuente con neurólogo y unidad de ictus (UI), siendo también recomendable que exista disponibilidad de unidad de cuidados intensivos (UCI) y Neurocirugía. Si el paciente no requiere ventilación asistida debe ser tratado en una UI, ya que se ha demostrado que el manejo de las HIC en las UI mejora el pronóstico funcional ^{1,196} y la mortalidad ¹⁹⁷ de estos pacientes ^{146,151}.

7.1. MEDIDAS GENERALES

Las medidas generales hacen referencia a la monitorización clínica e instrumental, así como a las medidas terapéuticas encaminadas a la estabilización del paciente crítico, con una adecuada vigilancia y mantenimiento de la función ventilatoria y hemodinámica, y del balance hidroelectrolítico y nutricional ^{1,145,146,151}. Estas medidas son comunes a pacientes con hemorragia cerebral de cualquier etiología y se deben aplicar también a los pacientes con HIC-AVK.

Se recomienda comprobar periódicamente el estado neurológico de estos pacientes mediante escalas validadas como la NIHSS ¹⁴⁷ o la GCS ¹⁴⁸.

Es importante el control estrecho de la PA, glucemia y temperatura. Debido que existen pocos estudios específicos en pacientes con HIC, no están claramente establecidos cuáles son los valores óptimos de estos parámetros, por lo que las guías terapéuticas extienden a estos pacientes las recomendaciones vigentes para el mantenimiento de la homeostasis en el caso de los ictus isquémicos ^{198,199}. Además, deben aplicarse cuidados posturales y medidas específicas para prevenir o tratar posibles úlceras de decúbito, e iniciar precozmente –en cuanto el paciente esté estable– un programa de rehabilitación ^{1,145,146,151}.

7.1.1. Manejo de la presión arterial

Existen pocos estudios prospectivos randomizados que valoren el manejo de la PA en las HIC. El estudio INTERACT (*INtensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial*) compara un tratamiento intensivo de la PA en la fase aguda (PAS objetivo: 140 mmHg) frente a un manejo convencional (PAS objetivo: 180 mmHg); si bien en el primer grupo se demuestra un menor CH y una tendencia a desarrollar menos edema, esto no supuso una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al pronóstico funcional a los 3 meses ^{73,200}. El estudio ATACH (*Antihypertensive Treatment in Acute cerebral Hemorrhage*) compara tres niveles de reducción de la PA: nivel 1 (170-200 mmHg), nivel 2 (140-170 mmHg), nivel 3 (110-140 mmHg), confirmando la viabilidad y seguridad de una reducción agresiva y rápida, con bajo riesgo de CH, deterioro neurológico o mortalidad intrahospitalaria ²⁰¹. Otros estudios más pequeños no randomizados también han demostrado que una reducción más agresiva de la PA se asocia con una tendencia a un menor CH ^{202,203}. Sin embargo, aún queda por definir cuáles son las cifras tensionales óptimas, la duración del tratamiento y su influencia en la evolución clínica de los pacientes ^{1,151}. Recientemente, el estudio INTERACT2 ha determinado que la reducción intensiva y temprana de la PA no se asocia significativamente con menor mortalidad o discapacidad severa (Rankin 3-6) ²⁰⁴. En el momento actual se está desarrollando el ensayo ATACH II, que podría dar alguna otra respuesta a estas cuestiones.

Las recomendaciones terapéuticas varían en función de las guías empleadas.

Según la European Stroke Initiative (EUSI), en los individuos con historia de HTA se debe tratar si la PAS>180 mmHg o la PAD>105 mmHg, hasta alcanzar valores de 160/100 o una PA media (PAM) de 125 mmHg. En pacientes no hipertensos se debe tratar a partir de 165/95 mmHg hasta alcanzar un valor de 150/90 o una PAM de 110 mmHg. Debe evitarse una reducción de la PAM > 20% ¹⁴⁶.

Las guías americanas (AHA/ASA) recomiendan tratamiento de la PAS>200 mmHg hasta alcanzar 140 mmHg ¹⁵¹. Asimismo, si PAS>180 o PAM>130 mmHg sin datos de aumento de la PIC, recomiendan una reducción moderada hasta 160/90 o PAM de 110 mmHg, mientras que si existe hipertensión intracraneal (HTIC), se debe monitorizar la PIC y reducir la PA de manera ajustada para mantener una presión de perfusión cerebral (PPC) entre 50-70 mmHg, en función de la fórmula: $PPC = PAM - PIC$ ^{145,151}.

Las guías de la SEN recomiendan tratamiento si PAS>180 mmHg. En pacientes con PAS entre 150-220 mmHg establecen igualmente que la reducción rápida hasta 140 mmHg es segura ¹.

Entre los fármacos empleados para el control de la HTA en la fase aguda deben evitarse aquéllos que tengan efecto de vasodilatación cerebral o hipotensión brusca. Los más empleados son: labetalol, urapidilo, enalapril o nitroprusiato ^{1,145,146}.

7.1.2. Manejo de la glucemia

En general, se recomienda mantener normoglucemia, corrigiendo cifras superiores a 155 mg/dL ²⁰⁵. Estudios recientes han demostrado mayor mortalidad en pacientes críticos con daño cerebral que reciben tratamiento intenso para la hiperglucemia (rango 80-120 mg/dL) mediante insulina intravenosa (iv) ^{206,207}. La hipoglucemia debe ser evitada.

Las guías de la AHA/ASA sugieren que una concentración sérica de glucosa >140 mg/dL debería tratarse con insulina ^{145,151}.

7.2. MANEJO DE LA HEMOSTASIA

El fundamento teórico para usar fármacos dirigidos a potenciar los mecanismos fisiológicos de la hemostasia es intentar evitar el CH. Esto sienta las bases para las recomendaciones vigentes para el manejo de las HIC-AVK, que establecen la indicación de reversión precoz de la anticoagulación administrando tanto vitamina K como factores vitamina K dependientes ^{1,11,18,146,151}. Sin embargo, el nivel de evidencia que sustenta estas indicaciones es bajo (*Nivel de evidencia C*) ¹⁵¹, debido a que no todos los estudios han podido demostrar que el INR al ingreso, el tiempo hasta su corrección o la intervención terapéutica influyan en la evolución.

7.2.1 Fármacos para revertir la anticoagulación

El primer paso debe ser la suspensión inmediata del tratamiento anticoagulante. Las opciones terapéuticas con las que contamos para la reversión de la anticoagulación dependen del tipo de ACO empleado.

En el caso de los dicumarínicos, cuyo mecanismo de acción depende de su acción antagonista de vitamina K, se recomienda administrar vitamina K y fármacos que repongan los factores de coagulación inhibidos:

- Plasma Fresco Congelado (PFC)
- Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP)
- Factor VII recombinante activado (rVIIa)

En el caso de los nuevos anticoagulantes, si bien no hay un antídoto, la administración de CCP puede ser útil para recuperar los niveles de trombina activa, en el caso de Dabigatran ²⁰⁸, y de factor Xa, en el caso de Rivaroxaban ²⁰⁹. El Dabigatran se elimina mediante diálisis ²¹⁰.

La tabla 11 resume las dosis recomendadas y las características específicas de cada uno de los fármacos disponibles para normalizar la coagulación.

Tabla 11: Opciones terapéuticas para la reversión de AVK en HIC

(adaptado desde referencia [15])

Producto	Dosis recomendada	Tiempo hasta normalizar INR	Notas
Vitamina K	5-10 mg iv –en 30 min-	6-24 h	La restitución de los factores IX y X tarda >24 h. Inapropiado en monoterapia. Infusión lenta para evitar reacciones de anafilaxia (3/10000 dosis)**
PFC	20-40 ml/kg iv	12-32 h	Precisa excesivo volumen; Infusión lenta
CCP	Varía según la preparación. Típicamente 25-50 UI/kg iv –en 10-30 min-	15 min tras la infusión	Concentración variable de factores; su Vm corta requiere administración concomitante de vitamina K iv y eventual repetición de dosis; más caro que PFC; potencialmente protrombótico.
rVIIa	15-120 mcg/kg iv - 2-5 min- (dosis no estandarizada, se desconoce la dosis óptima)	15 min tras el bolo	El más caro; Vm corta –requiere dosis repetidas-; la corrección de TP/INR no es un buen indicador de su acción; potencialmente protrombótico.

Vitamina K

La administración de vitamina K permite restaurar la función normal de las enzimas hepáticas implicadas en la activación de los factores de coagulación para normalizar sus niveles plasmáticos y, a su vez, la función hemostática. Sin embargo, este efecto comienza a partir de las 2-6 horas tras su administración, siendo efectiva 12-24 horas después de la misma ^{11,18,19}. En contrapartida, la vitamina K consigue una reversión mantenida de la anticoagulación, al restaurar la síntesis hepática normal de factores vitamina K dependientes ^{5,27}. Se recomienda monitorización estrecha del INR pudiendo ser necesario repetir las dosis pasadas 12 horas ^{19,61}.

Plasma Fresco Congelado

El PFC ha sido el agente tradicionalmente empleado en las HIC-AVK^{11,15,211}. Al administrar directamente factores de coagulación actúa más rápido que la vitamina K, pero tiene una Vm más corta.

El PFC contiene todos los factores de coagulación vitamina K dependientes en una cantidad no estandarizada que puede variar ampliamente^{5,11}. En general, 1 ml de PFC/kg de peso incrementa los niveles de los factores de coagulación en 1-2 Unidades Internacionales/dl^{11,212}.

El uso de PFC no se considera de primera línea actualmente^{61,213,214}, debido a que su administración supone el aporte de un *volumen importante de fluidos* que puede desencadenar un fallo cardíaco; la cantidad necesaria depende del peso corporal, del INR inicial y del valor del mismo que queramos conseguir^{5,12}. Por otra parte, al ser un hemoderivado, tiene un riesgo de producir reacciones de *hipersensibilidad*, por lo que es necesario realizar previamente pruebas cruzadas. Esto, unido al hecho de que debe *descongelarse*, retrasa la aplicación del tratamiento^{5,11,15,61}. Finalmente, tiene un *riesgo de transmisión de agentes infecciosos*, si bien la incidencia de esta complicación ha disminuido gracias a las medidas eficaces de control²¹⁵.

Concentrado de Complejo Protrombínico

Los preparados disponibles de CCP contienen los factores de coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C y S en una forma concentrada, aunque en cantidad variable según el preparado comercial^{5,11}. Muchos estudios han demostrado que el CCP es un agente efectivo para la reversión de la anticoagulación por dicumarínicos²¹⁶⁻²²¹.

La dosis óptima de CCP no está bien definida. Se discute entre la administración de una *dosis estándar* establecida frente a una *dosis individualizada* basada en la masa corporal y los valores de INR inicial y final^{11,13,222}. El CCP puede corregir el INR en minutos¹¹, pero debe administrarse al mismo tiempo vitamina K para que el efecto sea duradero^{219,223}. Se recomienda determinar el valor de INR 30 minutos después de la infusión de CCP, de manera que, si no se ha normalizado, podría considerarse la administración de una segunda dosis¹⁸.

Uno de los inconvenientes del CCP es su potencial inducción de fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos ^{5,15,224}, debido a la presencia, en los preparados, de factores de coagulación activados ⁶¹. La tasa de incidencia de esta complicación oscila entre el 0 y el 7% ^{14,216,219,225-227}, siendo mayor el riesgo cuanto mayor sea la dosis y cuantas más veces se repita la infusión ^{15,61,228}. Para disminuir el riesgo de fenómenos trombóticos se han elaborado nuevos preparados que preservan el contenido en proteínas C y S con el fin de evitar la activación de los factores de coagulación.

Otro riesgo potencial de la administración de CCP es la transmisión de agentes infecciosos, aunque se han desarrollado métodos para inactivar los potenciales patógenos que puedan contaminar estos preparados ^{61,229}.

Factor VII recombinante activado

El rVIIa es un agente procoagulante aprobado para el tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia ^{5,11,15,18}. Ha sido empleado para el control de sangrados mayores en pacientes con traumatismos y, además, se ha utilizado, fuera de indicación, en pacientes con diversas anomalías de la coagulación ^{5,15,230}. En las HIC, el rVIIa promueve la hemostasia en el lugar de la ruptura vascular limitando el CH ¹¹. El ensayo FAST ²³¹ demuestra que el tratamiento precoz de HIC con rVIIa reduce el CH, pero no mejora la supervivencia ni el pronóstico funcional de estos pacientes. Si se excluyen de este estudio los individuos con mal pronóstico inicial (mayores de 70 años, volumen de hematoma >60 mL, HIV >5 mL, tratamiento posterior a 2.5 horas), el tratamiento con rVIIa consigue una reducción significativa del hematoma y de evolución desfavorable ²³².

Existen muy pocos datos sobre el uso de rVIIa en las HIC-AVK. Todos los estudios están dirigidos a evaluar la normalización de la coagulación, pero ninguno demuestra beneficio clínico ²³³⁻²³⁷.

Administrando este fármaco no se reemplazan los demás factores de coagulación vitamina K dependientes. Aunque una única dosis iv puede normalizar el INR en pocos minutos, su valor puede incrementarse durante las horas posteriores debido a su corta Vm (2.5 horas) ¹¹.

Se producen complicaciones tromboembólicas en ~2% de los pacientes tratados con rVIIa (incluyendo IAM e ictus isquémicos)²³⁸, siendo más frecuente en los pacientes de mayor edad y/o en los que recibieron mayores dosis²³⁹.

Por todo ello, hoy en día no se considera una alternativa válida para el tratamiento de las HIC-AVK^{11,18,19,240}.

7.2.2. Evidencias y Recomendaciones terapéuticas

Hoy en día no se puede afirmar que la intervención sobre los mecanismos de hemostasia en pacientes con HIC espontánea sea de utilidad.

En el caso de las hemorragias asociadas a AVK, muchos de los estudios de intervención terapéutica disponibles están dirigidos a valorar la eficacia de los distintos fármacos para revertir la anticoagulación (normalizar/reducir los niveles de INR en el caso de los dicumarínicos) en pacientes con hemorragias sistémicas graves. Sólo algunos incluyen pacientes con HIC y en éstos el número de sujetos es pequeño. Varios de estos estudios muestran que el CCP corrige valores prolongados de INR más rápidamente que el PFC^{14,167,216,225,226,241}, pero no se ha demostrado que esto se traduzca en un mejor pronóstico. Tampoco se ha demostrado que el tiempo hasta la instauración del tratamiento o la normalización del INR mejore la evolución²²³. A pesar de ello, la intuición sugiere que el efecto anticoagulante debería ser revertido lo antes posible y, así, las guías terapéuticas recomiendan obtener un $INR \leq 1.4$, preferiblemente ≤ 1.2 ^{11,15,18,19,146,151}. Para ello indican la interrupción inmediata del fármaco anticoagulante y la administración de sustancias que permitan restituir los factores de coagulación inhibidos. La mayoría de las guías recomiendan la administración de vitamina k más CCP^{1,242-245,146,151}.

Las recomendaciones actuales se resumen a continuación:

- En los pacientes con HIC-AVK e INR elevado deben suspenderse los AVK y corregir el INR mediante la administración CCP y vitamina K iv y, si es necesario, PFC para reemplazar los factores dependientes de vitamina K (*EUSI: Nivel de evidencia IV; AHA/ASA: Nivel de evidencia I, grado de recomendación C; SEN: Nivel de evidencia I, grado de recomendación B*)^{1,146,151}.
- El PFC se usa comúnmente como terapia añadida a la vitamina K, pero se asocia con un elevado volumen de expansión que puede precipitar fallo cardíaco y requiere tiempos de infusión más prolongados (*Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B*)¹⁵¹.
- El CCP no ha demostrado mejorar el pronóstico comparado con el PFC, pero puede tener menores complicaciones en comparación con éste, por lo que resulta razonable considerarlo como alternativa al PFC (*Nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B*)¹⁵¹.
- El rVIIa no repone todos los factores de coagulación y, aunque el INR puede disminuir, los factores no son restituidos; por tanto, no se recomienda de manera rutinaria como agente único para la reversión de AVK en HIC (*Nivel de evidencia III, grado de recomendación C*)¹⁵¹.
- Aunque el rVIIa puede limitar el CH en pacientes con HIC sin coagulopatía, existe un incremento del riesgo trombótico con rVIIa sin un claro beneficio clínico en pacientes no seleccionados. Por tanto, el rVIIa no se recomienda de forma generalizada. (*Nivel de evidencia III, grado de recomendación A*)¹⁵¹.

7.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El objetivo de la intervención quirúrgica en las HIC es evitar el CH, reducir el efecto de masa y evitar el aumento de la PIC para prevenir el efecto mecánico de la hemorragia y la liberación de productos neurotóxicos al tejido cerebral circundante¹. Esto tiene especial importancia en el caso de hemorragias cerebelosas de gran tamaño (>3 cm) o en aquellas con compresión del tronco cerebral o hidrocefalia. Sin embargo, a pesar de estos potenciales beneficios, la cirugía no ha demostrado ser claramente eficaz en comparación con el tratamiento conservador¹¹, salvo en casos muy seleccionados.

Las técnicas quirúrgicas que se llevan a cabo actualmente son: craneotomía²⁴⁶, craniectomía descompresiva^{247,248} y cirugía mínimamente invasiva (CMI). Esta última técnica consiste en una punción guiada con estereotaxia combinada con trombolisis local (mediante alteplasa -rtPA- o urokinasa) o en una aspiración endoscópica^{74, 249-251}.

La evacuación quirúrgica también debe ser considerada en las **HIC-AVK** tras la reversión farmacológica de la anticoagulación²⁵², siguiendo los mismos criterios aplicados en las hemorragias espontáneas^{11,151}.

Las guías americanas (AHA/ASA)^{145,151} y europeas (EUSI)¹⁴⁶, así como las españolas (SEN)¹, establecen las siguientes recomendaciones:

- La evacuación de una HIC supratentorial con craniotomía estándar debería ser considerada en hemorragias lobulares >30 mL y situadas a 1 cm de la superficie^{1,146,151, 253,254} o en caso de disminución del nivel de consciencia (fundamentalmente si el valor de GCS es ≤ 8)^{1,146} (AHA/ASA y SEN: *Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B*; EUSI: *Nivel de Evidencia C*).
- La evacuación quirúrgica de una HIC infratentorial se recomienda en el menor tiempo posible en el caso de hemorragias cerebelosas que se acompañen de deterioro neurológico o en aquéllos con compresión troncoencefálica y/o hidrocefalia por obstrucción ventricular. (ASA/AHA y SEN: *Nivel de evidencia I, grado de recomendación B*; EUSI: *Nivel de evidencia C*)^{1,145,146,151}. En estos pacientes no se recomienda drenaje ventricular aislado (*Nivel de evidencia III, grado de recomendación C*)¹⁵¹.
- La AHA/ASA no recomienda la evacuación rutinaria de HIC supratentoriales de manera muy precoz¹⁵¹, excepto en aquellos pacientes con hematomas lobulares a 1 cm de la superficie cortical (*Nivel de evidencia II*)¹⁴⁵, ya que la cirugía dentro de las primeras 4 horas se asocia a un riesgo elevado de resangrado²⁵⁵.
- Todas las guías desaconsejan la evacuación quirúrgica del hematoma mediante craniotomía en el caso de HIC profundas porque puede empeorar el pronóstico (ASA/AHA: *Nivel de evidencia III, grado de recomendación A*; EUSI: *Nivel de evidencia IV*; SEN: *Nivel de evidencia II, grado de recomendación B*)^{1,145,146,151}.

- A falta de más estudios que demuestren la efectividad de estos procedimientos, no se recomienda el uso rutinario de craniectomía descompresiva ni de ninguna técnica de CMI en pacientes con HIC (*AHA/ASA: Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B; SEN: Nivel de evidencia II, grado de recomendación B*)^{1,145,151}. En el caso de HIC profundas las guías europeas consideran la posibilidad de aspiración estereotáxica (*Nivel de evidencia IV*), especialmente si existe efecto de masa¹⁴⁶.

7.4. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

7.4.1. Fiebre e infecciones

Se debe determinar y tratar la causa de la fiebre o la fuente de infección. En pacientes con HIC y fiebre mantenida $>38.3^{\circ}\text{C}$ se recomienda tratamiento con antipiréticos y medidas físicas^{145,191}.

7.4.2. Crisis epilépticas

En las HIC agudas las guías actuales recomiendan tratar con fármacos antiepilépticos (FAE) a aquellos pacientes con crisis clínicas y no emplear tratamiento antimicrobiano de manera profiláctica^{1,151}. La administración preventiva de FAE, fundamentalmente fenitoína, se asocia con mayor morbi-mortalidad^{256,257}. El fármaco a utilizar debe ser individualizado según las características de las crisis y los antecedentes del paciente¹.

Sólo las guías europeas hacen referencia a la duración del tratamiento antimicrobiano. Recomiendan mantener los FAE durante 30 días, comenzando entonces una reducción paulatina hasta su suspensión. En caso de presentar nuevas crisis se debe reintroducir el tratamiento con FAE¹⁴⁶.

7.4.3. Eventos tromboembólicos

Las trombosis venosas profundas (TVP) y el TEP pueden complicar la evolución de los pacientes con HIC, pero el uso de antitrombóticos debe realizarse con precaución. Las guías americanas ^{145,151} y europeas ^{1,146} recomiendan la utilización de sistemas de *compresión neumática intermitente* ²⁵⁸, ya que las *medias de compresión elásticas* no han demostrado ser eficaces por sí solas en la prevención de TVP ²⁵⁹ (*Nivel de evidencia I, grado de recomendación B*).

La profilaxis farmacológica con *heparina de bajo peso molecular* (HBPM) a dosis bajas administrada 24-48 horas tras la HIC es una medida segura que no aumenta el riesgo de CH ni de resangrado ^{260,261}. Las guías actuales recomiendan la administración de bajas dosis de HBPM o *heparina no fraccionada* (HNF) para la prevención de TEV en pacientes inmovilizados transcurridas 24 horas (SEN, EUSI) ^{1,146} o entre 1-4 días (AHA/ASA) ¹⁵¹ (*Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B*).

En el caso de un TEV establecido en pacientes con una HIC, las opciones terapéuticas son: colocación de un filtro de vena cava (FVC), anticoagulación o embolectomía quirúrgica ²⁶²⁻²⁶⁴. Las guías de la AHA/ASA recomiendan que los pacientes con una HIC que desarrollen una TVP proximal, en particular aquéllos con TEP clínico o subclínico, deberían ser considerados para la inserción de un FVC (*Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación C*) ¹⁴⁵.

7.4.4. Aumento de la PIC

Evitar la HTIC tiene como objetivo mantener el flujo sanguíneo cerebral normal ⁷⁴. Las indicaciones sobre cuándo realizar la monitorización y tratamiento de la HTIC no están claras ^{74,151,265,266}. Los datos publicados se basan en las guías de daño cerebral traumático que sugieren mantener una PIC < 20 mmHg y una PPC de 50-70 mmHg, ^{74,151,267}.

Las guías de la AHA/ASA y la SEN establecen que se debe considerar la monitorización y tratamiento de la PIC^{1,268} en aquellos pacientes con GCS ≤ 8 , si hay evidencia de herniación transtentorial o en aquéllos con HIV extensa o hidrocefalia, siempre que no haya datos de daño irreversible (*Nivel de evidencia I Ib, grado de recomendación C*)^{1,151}. Las guías de la EUSI determinan que la monitorización continua de la PIC debe considerarse en los pacientes con HIC que necesiten ventilación mecánica (*Nivel de evidencia IV*) y que debe iniciarse tratamiento médico para la HTIC si existe deterioro neurológico que se pueda relacionar con el incremento del edema - medido en TC o RM, aun sin evidencia de PIC elevada (*Nivel de evidencia IV*)¹⁴⁶.

Las medidas de tratamiento de la HTIC incluyen: *elevación del cabecero de la cama a 30°; sedación y analgesia; evitar fiebre y elevación de la PA; asegurar una buena ventilación evitando la retención de CO₂ y la hipoxemia. Los corticoides no son útiles y asocian riesgo de complicaciones*^{1,145,151,269}. Otras medidas utilizadas son: la *terapia osmótica* mediante manitol^{1,145,146,151,270}; la inducción de *coma barbitúrico*^{1,145}; la *hiperventilación*^{1,145,151,271}; el *bloqueo neuromuscular*; el *drenaje ventricular externo* (DVE) de líquido cefalorraquídeo (LCR) o la *craniectomía descompresiva*^{145,273,274}. La inducción de *hipotermia* (35°C)²⁷² no se incluye en las recomendaciones de ninguna de las guías referidas.

7.4.5. Hidrocefalia

El tratamiento de la hidrocefalia causada por HIV se puede llevar a cabo mediante un DVE²⁷⁵. Una de sus complicaciones más frecuentes es la obstrucción del drenaje por un coágulo sanguíneo, por lo que se han desarrollado estudios que demuestran que la *fibrinólisis intraventricular* (FIV) con urokinasa^{276,277} o rtPA²⁷⁸⁻²⁸⁰ mantiene la funcionalidad del DVE y mejora la evolución clínica de estos pacientes, además de reducir la mortalidad²⁸¹. Las guías americanas no recomiendan el uso rutinario de FIV en la práctica clínica (*Nivel de evidencia I Ib, grado de recomendación B*)¹⁵¹, mientras que las europeas sí consideran esta opción en caso de DVE (*Nivel de evidencia IV*), aunque no en niños¹⁴⁶.

Otras opciones terapéuticas en la HIV son la *evacuación quirúrgica endoscópica* (EQE) ²⁸²⁻²⁸⁴ y el *drenaje lumbar* (DL) ²⁸⁵. Asimismo, se ha demostrado que la combinación de FIV y DL es una alternativa simple y eficaz en el tratamiento de hidrocefalia comunicante en pacientes con HIC y HIV, disminuyendo la necesidad de cirugía de derivación ^{74,286}.

La AHA/ASA ¹⁵¹ y la SEN ¹ establecen que se debe considerar el DVE en pacientes con hidrocefalia que presenten disminución del nivel de conciencia (*Nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B*). La EUSI especifica que en caso de hidrocefalia comunicante se puede realizar DVE o DL (*Nivel de evidencia IV*), mientras que el DL está contraindicado en caso de hidrocefalia obstructiva o si la etiología de la misma es dudosa ¹⁴⁶.

7.5. REINTRODUCCIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

La reinstauración de anticoagulación en pacientes que han sufrido una HIC-AVK debería ser considerada cuidadosamente, teniendo en cuenta el balance entre el riesgo de CH o recurrencia de la HIC y el riesgo trombótico. Si bien no es posible establecer con precisión cuál es el riesgo de recurrencia de HIC a largo plazo en los supervivientes de una HIC-AVK en los que se reinició la anticoagulación, pueden contribuir a la toma de decisión los marcadores radiológicos (i.e. microsangrados) y las escalas de riesgo ¹⁵¹. También deben tenerse en cuenta aquellos factores que incrementan el riesgo de recurrencia en las HIC espontáneas ²⁸⁷, como la localización lobular ²⁸⁸ o la HTA mantenida ^{1,145,146,151,289}.

En el momento actual, los datos de los estudios disponibles no permiten establecer cuál es el momento óptimo para reinstaurar la anticoagulación tras una HIC-AVK ²⁹⁰⁻²⁹².

Las recomendaciones vigentes en las guías son las siguientes:

- En los pacientes con elevado riesgo de tromboembolismo en los que se considera la reintroducción de anticoagulación, ésta podría ser iniciada pasados 10-14 días del inicio de la HIC según la EUSI (*Nivel de evidencia IV*)¹⁴⁶, o a los 7-10 días según la AHA/ASA (*Nivel de evidencia IIb, grado de recomendación B*)¹⁵¹.
- Se recomienda evitar la anticoagulación a largo plazo como tratamiento de FA no valvular tras una HIC espontánea lobular, debido al riesgo relativamente elevado de recurrencia y a su elevada mortalidad^{1,146,151} (*AHA/ASA y SEN: Nivel de evidencia IIa, grado de recomendación B*).
- Tras una HIC no lobular se debería considerar la anticoagulación (*Nivel de Evidencia IIb, grado de recomendación B*)¹⁵¹.
- El tratamiento antiplaquetario es una alternativa tras cualquier tipo de HIC en la que no se vaya a reiniciar anticoagulación^{1,151} (*Nivel de evidencia II, grado de recomendación B*)¹.
- Tras la fase aguda de la HIC, se recomienda mantener una PA <140/90 mmHg según la AHA/ASA, o <120/80 mmHg según la SEN (*Nivel de Evidencia: IIa, grado de recomendación B*)^{1,151}.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

No está definido cuál es el manejo óptimo de las hemorragias cerebrales por anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (HIC-AVK) y no se ha demostrado que normalizar los parámetros de coagulación contribuya a mejorar la evolución. De hecho, en la práctica cotidiana el manejo de estos pacientes es heterogéneo.

Un valor elevado de INR podría dar lugar a hemorragias más grandes y a mayor probabilidad de crecimiento de las mismas. Por tanto, revertir el efecto anticoagulante de los AVK y normalizar la coagulación podría mejorar la evolución de estos pacientes. El tipo de terapia administrada y la demora hasta su aplicación podrían asimismo modificar la evolución de las HIC-AVK.

Sin embargo, otros factores clínicos (como la edad, presión arterial, glucemia, comorbilidades), las características de la hemorragia (tamaño inicial, crecimiento) o su gravedad clínica podrían modificar también la evolución de las HIC-AVK y, por tanto, determinar el pronóstico.

Así, la identificación adecuada de estos factores pronósticos ayudaría a definir aquellos pacientes que podrían beneficiarse de tratamiento específico, así como a optimizar el mismo.

OBJETIVOS

Para comprobar estas hipótesis se establecen los siguientes objetivos:

1. Describir las características clínicas y la evolución de las HIC asociadas a AVK en nuestro medio.
2. Describir las pautas de actuación en el manejo de las HIC-AVK en la práctica cotidiana.
3. Analizar posibles diferencias en la evolución en función del tratamiento aplicado.
4. Definir factores pronósticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

La recogida de datos para llevar a cabo este estudio se ha realizado en las Unidades de Ictus (UI) de los Servicios de Neurología de los Hospitales Universitarios Ramón y Cajal (Universidad de Alcalá de Henares), La Paz (Universidad Autónoma de Madrid) y Clínico San Carlos (Universidad Complutense de Madrid), pertenecientes al grupo de trabajo colaborativo Red de Ictus Madrid.

Los investigadores de dichos hospitales que han participado en el estudio han dado su autorización para la realización de esta tesis doctoral.

Una parte de este trabajo ha sido publicada en la revista *Thrombosis and Haemostasis* 2013; 110: 1145-1151²⁹³. Dicho artículo se incluye al final de esta tesis.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio tiene la autorización del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (ANEXO IV) y se ha realizado siguiendo las recomendaciones vigentes sobre buenas prácticas clínicas y protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999).

DISEÑO

Estudio observacional de una cohorte de pacientes con hemorragia cerebral por anticoagulantes inhibidores de la vitamina K (HIC-AVK) obtenida a partir de un registro prospectivo multicéntrico en los hospitales mencionados. La recogida de datos se ha llevado a cabo en una base de datos común específicamente diseñada para este estudio centralizada en el H. Ramón y Cajal, manteniendo, en todo el proceso, el carácter anónimo de los datos recogidos.

SUJETOS DEL ESTUDIO

Todos los pacientes con diagnóstico de HIC-AVK valorados por los neurólogos de las UI de los Hospitales referidos en el periodo especificado. El estudio no preestablecía ninguna pauta de tratamiento específica, de manera que los tratamientos se aplicaron según los protocolos de dichas Unidades y según el criterio de los médicos responsables en base a las recomendaciones vigentes en la literatura^{1,146,151}.

Los pacientes fueron controlados durante el ingreso y revisados transcurridos 3 meses desde el diagnóstico de la HIC. En aquellos casos en los que se había producido el fallecimiento a los 3 meses se recogió la fecha de la muerte y la causa de la misma mediante llamada telefónica o comprobación de los sistemas de información hospitalarios y de atención primaria accesibles a través de la intranet del Servicio Madrileño de Salud.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- HIC *no valoradas por neurólogos de las UI.*
- HIC-AVK *masivas con mal pronóstico vital* inmediato no susceptibles de abordaje terapéutico aparte de medidas paliativas.
- HIC-AVK *sin componente intraparenquimatoso* (hemorragias subaracnoideas, subdurales o intraventriculares puras). Se decide excluir este tipo de hemorragias porque se trata de un grupo de pacientes con características clínicas y pronóstico diferentes de los que son objeto de este estudio.
- HIC-AVK de *origen traumático* o con otra *causa subyacente de sangrado* (tumor, aneurisma, MAV...), ya que éstas constituyen grupos etiológicos específicos con factores pronósticos particulares.

PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de reclutamiento se extiende desde febrero de 2009 hasta abril de 2012. Al tratarse de un estudio observacional no se calculó inicialmente el tamaño muestral. El fin del reclutamiento se decidió, considerando que la baja incidencia obligaría a un periodo de estudio mucho más largo para aumentar más la casuística, al llegar a un tamaño muestral similar, o incluso superior, al recogido en estudios sobre tratamiento y evolución de HIC-AVK publicados recientemente²⁹⁴⁻²⁹⁶.

RECOGIDA DE DATOS

Para facilitar la recogida de todos los datos necesarios en cada paciente se diseñó una ficha específica [ANEXO V].

Posteriormente los datos eran volcados a la base de datos informatizada a la que sólo tenían acceso los investigadores implicados, asegurando en todo momento el anonimato de los pacientes.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Se recogen las características clínicas basales y de evolución, así como los parámetros analíticos relevantes, las características de la hemorragia y las pautas de tratamiento utilizadas, datos todos ellos necesarios para responder a los objetivos del estudio según la hipótesis planteada y los antecedentes sobre el tema procedentes de la literatura.

1. Características clínicas

1.1. Datos demográficos:

- *Edad y Sexo.*
- *Situación funcional previa* a la HIC medida por la escala de Rankin modificada (EmR) [ANEXO III]. Éste podría ser un factor determinante en el manejo terapéutico y/o el pronóstico en estos individuos.
- *Hospital de origen* en cada caso.

1.2. Factores de riesgo vascular:

Se recoge la presencia de aquellos factores de riesgo vascular que han demostrado favorecer la aparición de HIC (como HTA y enfermedad cerebrovascular previa), y otros, como el hábito tabáquico y alcohólico o la DM, cuya influencia no ha sido establecida de manera tan sólida ²⁵.

1.3. Datos relativos al tratamiento anticoagulante:

- *Indicación:* se recoge el motivo por el que se indicó la anticoagulación: Trombosis venosa (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) o trombosis de senos venosos cerebrales (TSV), fibrilación auricular (FA), prótesis valvulares cardíacas, discinesia ventricular u otras cardiopatías embolígenas, entre las que se incluye cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada y otras indicaciones menos frecuentes.

- *Duración del tratamiento con AVK*: se registra el tiempo que cada individuo ha estado tratado con AVK hasta el momento de la HIC, ya que se ha sugerido que el riesgo de HIC se incrementa por cada año de tratamiento ^{11,17,18}.

- *Medida de la intensidad de anticoagulación*: como medida de la intensidad de anticoagulación en el momento de la hemorragia se determina el INR, con el fin de evaluar su influencia en el riesgo de sangrado y en la gravedad y pronóstico de la HIC.

1.4. Tratamiento concomitante:

Se recoge el número de fármacos que cada paciente toma de forma simultánea al tratamiento anticoagulante (1-2 fármacos, 3-4 fármacos, 5 o más fármacos), considerando la influencia de la polimedicación en los niveles de INR, debido a las interacciones con los dicumarínicos y, por tanto, su importancia en el potencial riesgo de sangrado.

De manera más específica, se determina qué pacientes toman antiplaquetarios además de AVK.

1.5. Cuantificación del déficit neurológico al ingreso:

Para cuantificar el déficit neurológico se utiliza la escala NIHSS [ANEXO I] y para evaluar el nivel de conciencia la escala de coma de Glasgow [ANEXO II]. Su determinación permitirá evaluar la gravedad inicial de la hemorragia.

Se analizarán los factores que se asocian a una mayor gravedad clínica al ingreso y si esta gravedad clínica inicial y la alteración del nivel de conciencia constituyen marcadores pronósticos ^{14,168,169}.

1.6. Determinación de las cifras de presión arterial (PA):

Obtenemos la PA sistólica y diastólica al ingreso y en los días posteriores con el fin de evaluar su influencia en la gravedad inicial del hematoma y en la evolución ^{14,160,167,168,182}.

2. Datos de laboratorio

Si bien en todos los pacientes se realizan durante el ingreso determinaciones bioquímicas, hemograma y estudio de coagulación según las recomendaciones para el manejo del ictus agudo^{1,146,151}, los datos de laboratorio que se consideran covariables de interés en el presente estudio son los siguientes:

2.1. INR basal y post-tratamiento:

Se determina el INR inicial (*INR 1*) y el valor del mismo tras la administración de tratamiento farmacológico, en su caso (*INR 2*). En los individuos no tratados, el valor de INR 2 corresponde a la segunda determinación de INR extraída al paciente tras su llegada y dentro de las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas. Se recoge asimismo el tiempo transcurrido hasta cada determinación.

El valor del INR 1 nos permite conocer el grado de anticoagulación del paciente a su llegada y relacionar este dato con las características radiológicas y clínicas de la HIC, así como evaluar su valor pronóstico.

El valor del INR 2 ofrece datos sobre la eficacia del tratamiento farmacológico y es utilizado como medida de la reversión de la anticoagulación con el fin de evaluar su efecto sobre el crecimiento de la hemorragia y la evolución de los pacientes.

2.3. Glucemia basal:

Se analiza la asociación de las cifras de glucemia al ingreso con la mortalidad y evolución funcional de nuestros pacientes. Estudios previos indican que la hiperglucemia al ingreso podrían tener un papel pronóstico en las hemorragias de la misma forma que en la isquemia cerebral, pero esta relación no ha sido firmemente demostrada^{76,168}.

3. Características radiológicas

3.1. Volumen del hematoma:

Se mide en la TC craneal basal (TC 1) mediante la fórmula $A \times B \times C / 2$, medido en centímetros cúbicos (cc) (Figura 13).



Figura 13: Método de medición de volumen $A \times B \times C / 2$: A= diámetro mayor del hematoma; B= diámetro a 90° de A; C= número de cortes en los que aparece la hemorragia multiplicado por el grosor de cada corte; $/2=$ para aproximar el cálculo al volumen de una elipse ²⁹⁷.

Se trata de una medición menos precisa que la planimetría computarizada ya que tiende a sobrestimar el volumen de la hemorragia, sobre todo en caso de hematomas de forma irregular ^{298,299}. No obstante, se decidió utilizar esta fórmula porque no en todos los casos disponíamos del análisis volumétrico computarizado.

Se analizará si existen factores que se relacionen con el tamaño inicial de la hemorragia y si el volumen de la misma juega un papel determinante en el pronóstico ^{14,165,168,169}.

3.2. Cambios en el volumen de la hemorragia:

Para evaluar el posible crecimiento del hematoma se mide, del mismo modo, el volumen de la hemorragia en la TC de control (TC 2) y se calcula la diferencia entre el volumen en TC 1 y el volumen en TC2, mediante la fórmula *Volumen hemorragia en TC basal – Volumen hemorragia en TC control*.

No en todos los casos se dispone de este dato, ya que no existía una pauta específica para el manejo de estos pacientes y la realización de la TC de control, aunque era una recomendación general, se dejaba a criterio del médico responsable de cada caso. También debemos tener en cuenta que los pacientes que fallecieron precozmente sólo disponen de la primera TC craneal. Se recoge el tiempo transcurrido hasta la realización de la TC inicial y la de control, cuando ésta última existe.

Analizaremos qué factores se asocian con el crecimiento del hematoma y si éste influye en la evolución de los pacientes^{72,76,163}.

3.3. Localización:

Se describe la localización de las hemorragias: lobulares, profundas, lobulares y profundas, cerebelosas, troncoencefálicas. Se evalúa la relación entre la localización y la gravedad clínica y la evolución.

3.4. Edema perihemorrágico:

Se determina la existencia de edema en la TC craneal al ingreso y en la TC de control cuando está disponible. Para estimar el volumen del edema se calcula, en cada TC, el volumen total del hematoma más el edema circundante mediante la misma fórmula indicada ($AxBxC/2$), y de esta cifra se resta el volumen calculado del propio hematoma. En los casos en los que haya TC de control se determina el cambio en el tamaño del edema (*volumen edema TC basal – volumen edema TC control*).

Se pretende determinar el papel del edema cerebral asociado a la HIC-AVK en la gravedad clínica y en el pronóstico de estos pacientes.

3.5. Desplazamiento de línea media:

Se determina su presencia y su posible influencia en la gravedad y en la evolución.

3.6. Componente de sangrado no parenquimatoso:

Se recoge la existencia de HIV, hemorragia subdural o subaracnoidea en TC1 y TC2.

Valoraremos si la presencia de HIV constituye un factor de mal pronóstico ^{14,170-174}.

4. **Tratamiento específico de la hemorragia cerebral:**

4.1. Tratamiento farmacológico para revertir la anticoagulación:

Se recoge *si se administra o no tratamiento* y se analizarán cuáles son los posibles factores que favorecen esta decisión en cada caso, con el fin de describir las prácticas cotidianas para el manejo de estos pacientes en los hospitales de nuestro medio.

Se registra el *tipo de fármaco* administrado: CCP, PFC, vitamina K, rVIIa o cualquier combinación de los mismos.

Se considera *reversión efectiva de la anticoagulación la consecución de un INR de control por debajo de 1,5*, ya que el riesgo de hemorragia se reduce por debajo de esta cifra ¹¹. Se determinará la eficacia del tratamiento según el porcentaje de pacientes tratados que alcanzan este valor. Se evaluará si algún fármaco o combinación farmacológica es más efectiva que otra en términos de reversión de anticoagulación y si la normalización farmacológica de la coagulación condiciona o no el pronóstico de los individuos de nuestra muestra. También se registrará la *demora desde el inicio de los síntomas hasta la administración del tratamiento y hasta la normalización del INR*, para valorar su influencia en la evolución.

4.2. Tratamiento quirúrgico:

Se registra si el paciente recibe *tratamiento quirúrgico o no*, y si ello influye en el pronóstico.

5. Datos de evolución:

Por una parte, se recogen datos de la evolución clínica precoz de los pacientes medida mediante la escala NIHSS [ANEXO I] a las 24 horas y a los 7 días del inicio. Se considera una *mejoría significativa* cuando se observa un descenso en la puntuación de la NIHSS respecto a la basal >4 a las 24 horas ó >8 a los 7 días, o existe recuperación completa en ambos períodos. Se considera *deterioro significativo a las 24 horas* un incremento en la NIHSS >4 respecto a la basal o muerte, y *deterioro significativo a los 7 días* cuando se produce un incremento en la NIHSS >4 respecto a la basal o respecto a la NIHSS a las 24 horas o muerte.

Por otra parte, se recogen datos de la evolución a los 3 meses. Para ello, los pacientes son evaluados en consulta externa o bien a través de cuestionarios mediante llamada telefónica. Si no son posibles ninguna de las dos opciones anteriores, se investiga la situación de cada paciente en los sistemas de información hospitalarios sobre ingresos y estancias en urgencias, o en los sistemas de información de atención primaria. Esto permite obtener datos fiables de mortalidad, pero no siempre sobre evolución neurológica o funcional. Cuando se considera que la información obtenida al respecto no es fiable o es incompleta, el dato se considera perdido.

En este período se determina:

- *Evolución del déficit neurológico* según la puntuación en la escala NIHSS [ANEXO I], evaluando la mejoría respecto a la basal y el porcentaje de pacientes que presentan recuperación completa (NIH 0-1).
- *Evolución funcional* según la puntuación en la EmR [ANEXO III]. Se considera evolución favorable la puntuación 0-2, que indica situación funcional de independencia.
- *Mortalidad*: se registra el fallecimiento o no del paciente, la fecha de muerte y la causa de la misma, clasificada en las siguientes: Hemorragia, TEP, Infección, Ictus isquémico, Causa cardíaca, Otras.

Los datos de evolución se analizan en el global de la muestra y por separado, en función del tratamiento médico recibido y de la reversión o no de la anticoagulación. También se analiza qué factores influyen en la evolución de estos sujetos para poder dar respuesta a los objetivos del trabajo.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos de las variables continuas se expresan como mediana y amplitud intercuartil, media o mediana y rango o media +/- desviación estándar (DE). Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Los datos de supervivencia se muestran con el método de Kaplan-Meier.

Para el análisis por subgrupos se utiliza la prueba t de Student y U de Mann-Whitney para variables continuas según su distribución sea normal o no, la X^2 de Pearson y el test exacto de Fisher para variables categóricas. Se comparan las distintas variables por subgrupos según la evolución (mejoría o deterioro neurológico significativo a las 24 horas y a los 7 días, mortalidad e independencia funcional medida por EmR 0-2) y según el tratamiento recibido y la normalización del INR.

La relación entre el tamaño del hematoma y la gravedad clínica (escala NIHSS) así como la de éstos con el INR al ingreso se analizan mediante el test de correlación de Pearson y regresión lineal bivariante.

Se emplea análisis de regresión bivariante para definir la relación entre las variables del estudio que resultan significativas en la comparación por subgrupos y las variables de evolución (deterioro significativo en la fase aguda, mortalidad e independencia).

Finalmente, se realiza un modelo predictivo de regresión logística multivariante para determinar cuáles son los factores que se asocian a mortalidad y buena evolución funcional en nuestra muestra. Se valora el área bajo la curva de ROC para determinar la capacidad de discriminación de cada factor pronóstico en el modelo. Se selecciona el punto de corte óptimo como el valor de dicha variable que reúne la suma máxima de sensibilidad y especificidad para establecer un pronóstico favorable o desfavorable.

La significación estadística para contrastar todas las hipótesis se estableció en el valor de probabilidad: $p < 0,05$.

Para el estudio estadístico se ha utilizado el programa SPSS (SPSS Inc. Version 20 para Mac) y el Stata 12.0 para Windows.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre Febrero de 2009 y Abril de 2012 se registraron un total de 71 pacientes con HIC-AVK, que constituyen la muestra objeto de estudio. Todos estos pacientes completaron el periodo de seguimiento a los 3 meses o hasta el fallecimiento.

Según los criterios de exclusión, no se consideraron aquellos pacientes ingresados con hemorragias masivas, con componente extraparenquimatoso puro o con otra causa subyacente de sangrado, así como aquéllos no valorados por los neurólogos de las UI. Desconocemos el número exacto de individuos con estas características ingresados en los centros participantes durante el periodo indicado, ya que algunos de ellos se manejaron en los servicios de Urgencias sin llegar a ser valorados por neurólogos.

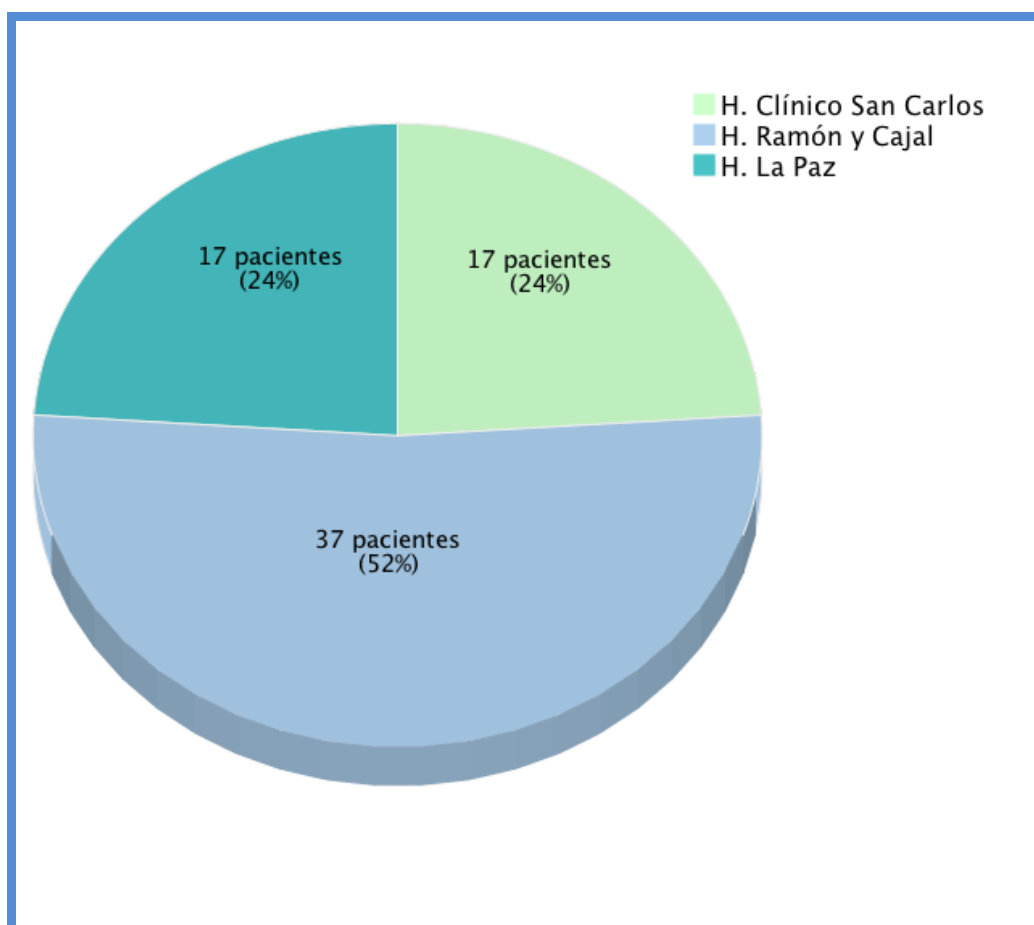
1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LAS HIC-AVK EN NUESTRO MEDIO

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Datos demográficos

- La *edad* media de los individuos fue de 76,32 años y la mediana 78 (rango 20-89).
- El 52,1% eran varones, 47,9% mujeres.
- La mayoría de los pacientes tenían una situación funcional previa de independencia: ERm 0: 39 pacientes (54,9%); ERm 1: 8 (11,3%); ERm 2: 5 (7%); ERm 3: 13 (18,3%); ERm 4: 3 (4,2%). En 3 casos no se registró la situación previa al ingreso. La discapacidad estaba en relación con secuelas de ictus previo (isquémico o hemorrágico) en la mayoría de los pacientes.
- La distribución por hospitales de procedencia se muestra en la figura 14.

Figura 14: Distribución por hospitales de procedencia



La demora en la llegada al hospital fue de 7,3 horas ($\pm 8,1$) (media \pm DE) desde el inicio de los síntomas, con un rango muy amplio que osciló desde 0 minutos en dos casos de hemorragias en pacientes ingresados hasta un máximo de 5 días en un paciente que debutó con síntomas leves. En total 6 pacientes acudieron a urgencias pasadas 24 horas desde el inicio de los síntomas; 4 presentaban síntomas leves (NIHSS <6) y dos graves (NIHSS ≥ 20). No hubo diferencias significativas en el tiempo de atención entre los tres hospitales.

Sin embargo, este estudio no permite analizar con exactitud los factores relacionados con la demora en la llegada al hospital puesto que no está diseñado para ello.

Factores de riesgo vascular

- La frecuencia de *factores de riesgo vascular* en los sujetos de la muestra se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 12: Frecuencia de factores de riesgo vascular

Factores de riesgo	N (%)
HTA	58 (81,7)
DM	22 (31)
DL	29 (40,8)
Tabaco	3 (4,2)
Consumo de alcohol	4 (5,6)
FA	57 (80,3)
Otras cardiopatías embolígenas	43 (60)
Ictus isquémico previo	17 (23,9)
HIC previa	7 (9,9)

Datos relativos al tratamiento anticoagulante

- Las *indicaciones para la anticoagulación* y sus frecuencias se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 13: Indicación de terapia anticoagulante

	N (%)
FA	57 (80,3)
Otras cardiopatías embolígenas	43 (60)
Trombosis venosa	10 (14)
Arteriopatía periférica	2 (2,8)

Sólo en un paciente se desconoce el motivo que indicó la anticoagulación.

El motivo más frecuente para la indicación de tratamiento anticoagulante fue la *FA*. *Otras cardiopatías embolígenas* que motivaron la anticoagulación fueron: la presencia de válvulas metálicas en 8 pacientes (11,3%), discinesia ventricular en 7 (9,9%) y otras patologías cardíacas en 28 sujetos (39,4%).

En algunos casos coincidían varias de las indicaciones mencionadas.

- En cuanto a la *duración del tratamiento con AVK*, 32 sujetos (45%) llevaban más de 5 años anticoagulados, 21 (30%) entre 1 y 5 años, 10 (14%) 6-12 meses y 6 pacientes (8%) llevaban 6 meses o menos. Este dato no se pudo recoger en 2 pacientes.

Tratamiento concomitante

Los *tratamientos concomitantes* se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 14: Tratamiento farmacológico concomitante

Fármacos	N (%)
Antiplaquetarios	7 (9,9)
Estatinas	29 (40,8)
Polimedicación	70 (98)

En 3 pacientes los datos sobre medicación concomitante no pudieron ser recogidos.

De los 7 pacientes que tomaban antiplaquetarios, uno tomaba Clopidogrel (1,4%) y los 6 restantes AAS (8%).

De los 29 pacientes tratados con estatinas, sólo uno tomaba dosis altas (atorvastatina 80 mg/día).

Todos los pacientes estaban polimedicados: 41 (57,7%) tomaban 5 ó más fármacos, 19 (27%) 3-4 fármacos y 10 (14%) tomaban 1-2 fármacos. De un paciente no se dispone el dato. Esto indica la existencia de patologías concomitantes en un alto porcentaje de los pacientes estudiados.

Gravedad del déficit neurológico al ingreso, cifras de presión arterial y datos de laboratorio

Tabla 15: Déficit neurológico, cifras de PA y datos de laboratorio al ingreso

Parámetros	
NIHSS basal; mediana (p25; p75)	9 (5; 20)
GCS basal; mediana (p25; p75)	14 (10; 15)
PAS basal (mmHg); media \pm DE	174 \pm 28
PAD basal (mmHg); media \pm DE	93,5 \pm 26
Glucemia basal (mg/dl); media \pm DE	150 \pm 65
INR basal; mediana (rango)	2,76 (0,9 – 10,8)

A su llegada al hospital los pacientes presentaban una *afectación neurológica* moderada-severa, como muestra la puntuación obtenida en la NIHSS y en la escala de coma de Glasgow. En 2 pacientes no se recogió la puntuación inicial de la NIHSS.

Las *cifras de PA al ingreso* eran elevadas. Se desconocen estos valores en un paciente. Durante el ingreso la PA se manejó siguiendo los protocolos de tratamiento de la hemorragia cerebral establecidos en las UI para mantener las cifras dentro de los límites recomendados (PAS < 180 y PAD < 100 mmHg) ^{1,146,151}.

La *glucemia basal* media también fue elevada (150 mg/dL, rango 55 – 401) y, del mismo modo, durante el ingreso se siguieron las recomendaciones terapéuticas actuales para mantener unos valores por debajo de 155 mg/dL ^{1,205}.

Es destacable que en la mayor parte de los sujetos el grado de anticoagulación (valor de INR) a la llegada no era excesivamente elevado e incluso estaba en rango terapéutico. El rango de INR a la llegada estaba entre 0,9 de valor mínimo y 10,8 como valor máximo. Sólo 8 pacientes mostraban un INR igual o superior a 4. Casi una cuarta parte de los pacientes (15 sujetos; 21%) presentaban un INR infraterapéutico (*INR basal* < 2). La demora media en la determinación del INR basal desde el inicio de los síntomas fue de 14,3 horas (\pm 18,3).

2. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

La mayor parte de las hemorragias en nuestra serie fueron de localización profunda, en ganglios basales, o lobulares. Sólo en un pequeño porcentaje fueron de localización infratentorial, la mayoría en cerebelo.

Figura 15: Localización de las HIC-AVK

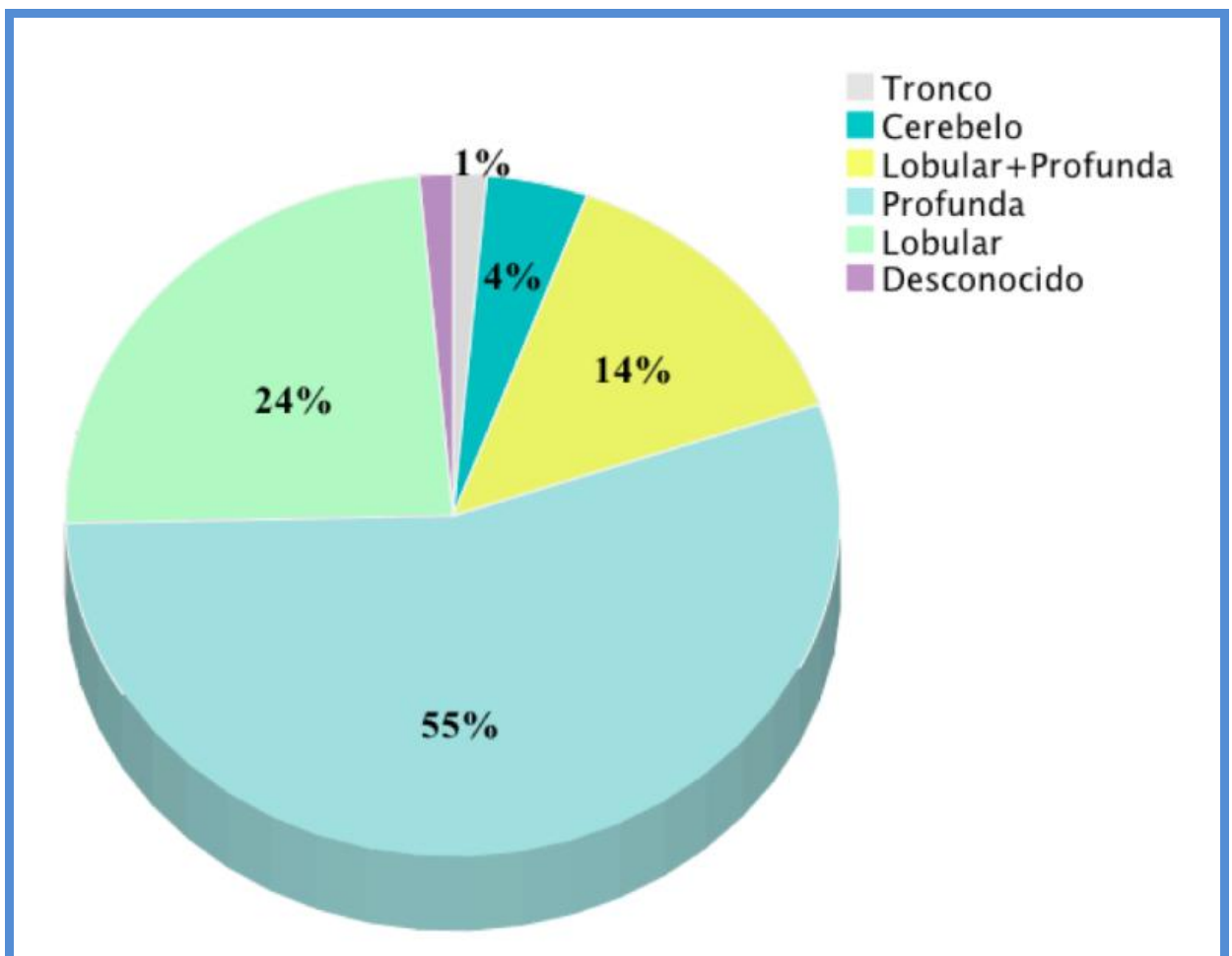


Tabla 16: Características radiológicas de las HIC-AVK

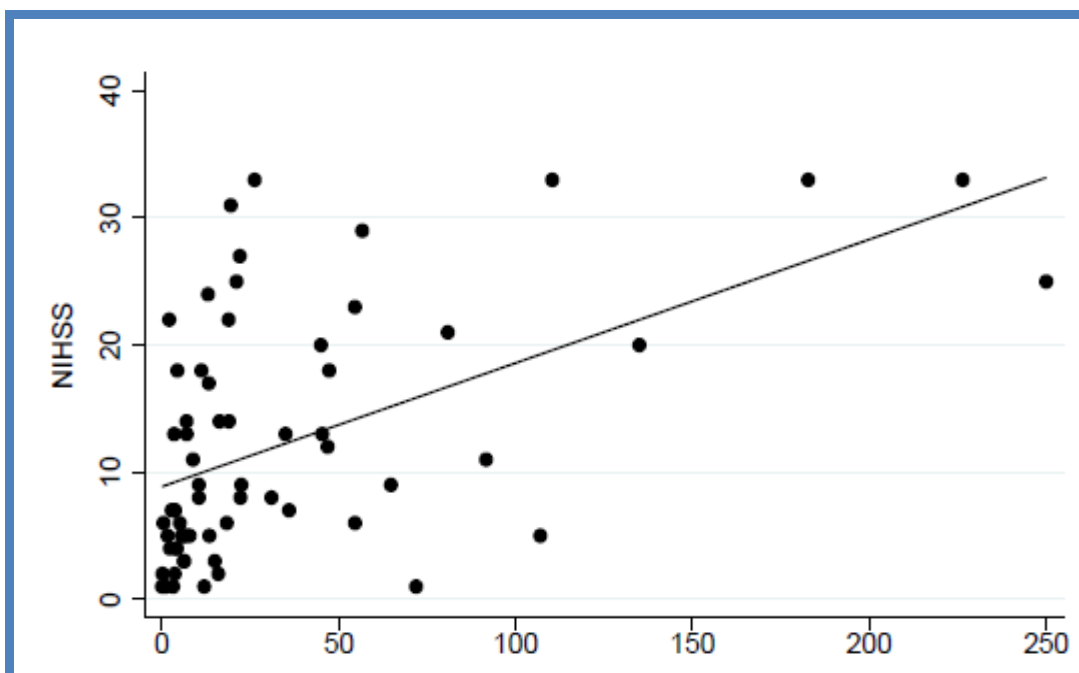
Parámetros radiológicos	
Volumen hemorragia TC basal (cc); media (rango)	34,6 (0,06-250)
Volumen hemorragia TC control (cc); media (rango)	34,2 (0,17-192)
Cambio en el volumen de la hemorragia (Volumen en TC basal- Volumen en TC control) (cc); media (rango)	-9,3 (-146- 9)
Volumen edema TC basal (cc); media (rango)	18,6 (0-116,6)
Volumen edema TC control (cc); media (rango)	32 (0-297)
Cambio en el volumen del edema (Vol. Edema TC basal- Vol. Edema TC control (cc); media (rango)	-13 (-245- 22)
HIV TC basal; N (%)	26 (36,6)
HIV TC control; N (%)	18 (25,4)
Desplazamiento de línea media TC basal; N (%)	23 (32,4)
Desplazamiento línea media TC control; N (%)	16 (22)
Hemorragia subdural; N (%)	0
Hemorragia subaracnoidea; N (%)	5 (7)

La demora media en la realización de la TC basal desde el inicio de los síntomas fue de 12,4 horas (\pm 21,1). Esta variabilidad, que oscila entre un mínimo de 30 minutos en los casos intrahospitalarios hasta un máximo de 5 días, es atribuible a la variabilidad en los tiempos de llegada.

En su mayoría, las hemorragias fueron de tamaño moderado-grande. En aproximadamente 1/3 de los casos la hemorragia producía efecto de masa y desplazamiento de la línea media. Poco más de 1/3 presentaban componente intraventricular. En 4 pacientes no se pudo medir de manera fiable el volumen de la HIC en la TC basal debido al componente intraventricular.

Los hematomas más grandes tenían mayor edema asociado (ρ de Spearman= 0,48). El tamaño del hematoma se correlacionó con la gravedad clínica (puntuación en la escala NIHSS) al ingreso (ρ de Spearman = 0,55) (Figura 16). La regresión lineal univariante permitió cuantificar esta relación mostrando que por cada 10 ml de hematoma la puntuación en la NIHSS aumentaba 1 punto (95% IC 0,6 – 1,3); $p < 0,01$. Sin embargo, no encontramos relación entre el INR al ingreso y el tamaño del hematoma o el edema o la gravedad clínica.

Figura 16: Relación entre el NIHSS basal y tamaño del hematoma



La imagen de control se realizó con un retraso medio de 2.7 días desde el inicio de los síntomas y se separó un intervalo medio de 2.3 días desde la primera TC (en ningún caso más de 72 horas después de la misma). Sólo se dispone de TC de control en la mitad de la muestra: 35 pacientes (49,3%). Esto se debe a que el protocolo de manejo de la hemorragia deja a criterio del médico responsable la realización de pruebas de imagen para monitorizar la evolución radiológica de la hemorragia.

El cálculo del cambio en el tamaño del hematoma en la TC craneal de control se efectuó mediante la fórmula: *volumen en TC basal* – *volumen en TC control*, por lo que los resultados con valor negativo representan crecimiento del hematoma, mientras que los positivos reflejan una disminución del tamaño del mismo.

Se produjo un aumento del tamaño del hematoma y del componente de edema en la TC de control en la mayoría de los pacientes. En 20 sujetos (57% de los que se dispone de TC de control) creció el hematoma, mientras que disminuyó en 8 (23%) y permaneció sin cambios en 7 (20%); el edema creció en 15 pacientes (42,8%), disminuyó en 9 (25,7%) y no varió en 8 (22,8%).

No encontramos relación entre el valor del INR a la llegada y el crecimiento del hematoma ni del edema.

3. EVOLUCIÓN CLÍNICA

La evolución clínica durante la fase aguda se evaluó según el cambio producido en la escala NIHSS a las 24 horas y a los 7 días respecto a la puntuación basal. Se consideró *evolución favorable o mejoría significativa a las 24 horas* el descenso en la puntuación NIHSS ≥ 4 puntos o la recuperación completa y, *a los 7 días*, la caída ≥ 8 puntos respecto a la basal o la recuperación completa. Por otra parte, se consideró *deterioro significativo a las 24 horas o a los 7 días* un incremento mayor de 4 puntos respecto a la NIHSS basal o respecto a la evaluación previa, o la muerte del paciente.

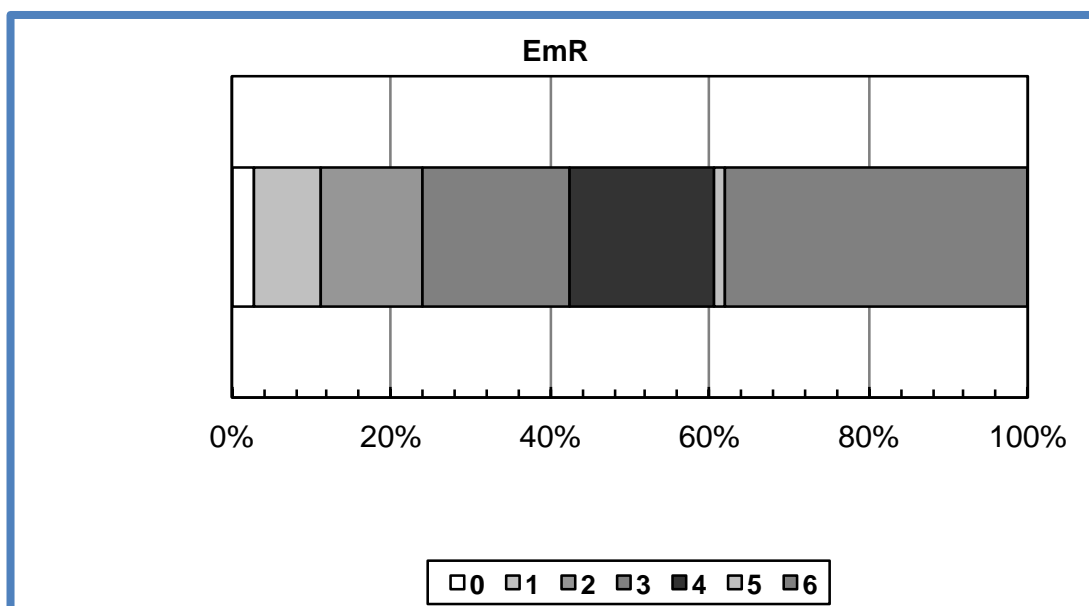
La evolución funcional a medio plazo (3 meses) se evaluó mediante la puntuación en la EmR. Se registró asimismo la mortalidad intrahospitalaria y a medio plazo (3 meses).

Los datos de evolución neurológica (NIHSS y GCS), funcional (EmR) y la mortalidad se muestran en la siguiente tabla y en la figura:

Tabla 17: Datos de evolución neurológica, funcional y mortalidad.

Parámetros	
NIHSS 24 h; mediana (p25; p75)	9 (4; 21,5)
Cambio en la NIHSS a las 24 h respecto a la NIHSS basal; mediana (p25; p75)	0 (0; 2)
Mejoría significativa a las 24 h ; N (%)	7 (10)
Deterioro significativo a las 24 h N (%)	17 (24)
GCS 24 h; mediana (p25; p75)	14 (10; 15)
NIHSS 7 días; mediana (p25; p75)	6 (2; 15)
Cambio en la NIHSS a los 7 d respecto a la NIHSS basal; mediana (p25; p75)	2 (0; 4)
Mejoría significativa a los 7 d; N(%)	8 (11,3)
Deterioro significativo a los 7 d; N(%)	20 (28)
GCS 7 días; mediana (p25; p75)	15 (10; 15)
Independencia funcional a los 3 meses (EmR 0-2); N (%)	17 (24)
Mortalidad a los 3 meses (EmR 6); N (%)	27 (38)

Figura 17: Distribución de los sujetos según la puntuación en la escala modificada de Rankin a los 3 meses.

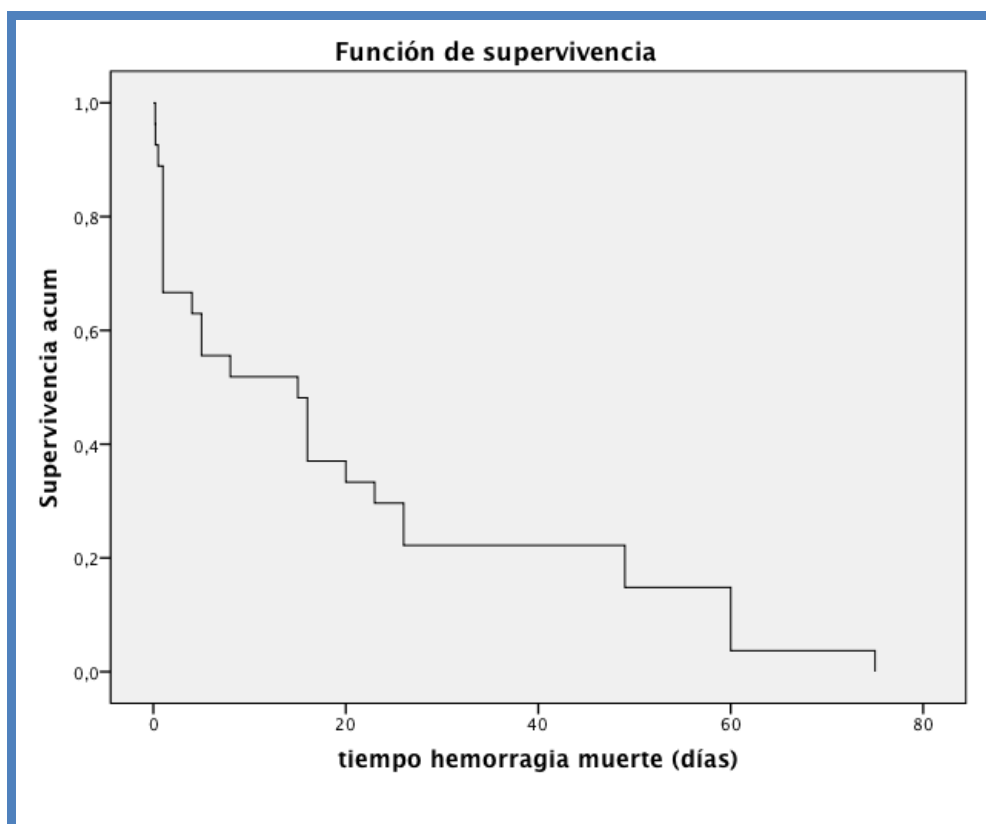


Más de una cuarta parte de los pacientes sufrieron un deterioro durante el ingreso. Sólo un pequeño porcentaje presentaron buena evolución clínica precoz. La mejoría significativa o resolución completa de los síntomas se produjo a las 24 horas en 7 casos (10%) y a los 7 días en 8 (11%).

A los 3 meses la **mortalidad a** fue del 38% (27 pacientes). Veintiún pacientes (78% de los fallecidos) murieron durante el primer mes, y 12 (44%), casi la mitad de las muertes totales, durante la primera semana, lo que supone una mortalidad intrahospitalaria del 18,5%. La mediana de supervivencia desde el inicio de los síntomas fue de 15 días. (Figura 18).

La hemorragia fue la principal causa de muerte (68%), seguida de complicaciones secundarias como infecciones (21%). Dos sujetos fallecieron por otras causas no especificadas (10%).

Figura 18: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier



Catorce sujetos (20%) quedaron en situación de gran dependencia (EmR 4-5) y tan sólo 17 (24%) presentaron una evolución funcional favorable con una puntuación 0-2 en la EmR a los 3 meses. Ocho pacientes (11,3%) tuvieron una evolución excelente con recuperación completa o casi completa (EmR 0-1) (Figura 17).

En cuanto a la recuperación del déficit neurológico considerando la puntuación en la escala NIHSS en los pacientes que sobrevivieron a los 3 meses, se produjo una importante mejoría del déficit neurológico con respecto a la situación basal [1 (0; 4); mediana (p25; p75)]. Catorce pacientes (32 % de los supervivientes) presentaron recuperación neurológica completa (NIHSS 0 - 1).

Como más tarde se mostrará en detalle al analizar los factores pronósticos, los sujetos que murieron y tuvieron peor evolución fueron aquéllos con hematomas más grandes y con mayor gravedad clínica al ingreso (mayor puntuación en la escala NIHSS y menor en la GCS al ingreso).

2. PAUTAS DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN LAS HIC-AVK EN NUESTRO MEDIO

1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Recibieron tratamiento farmacológico para revertir la anticoagulación 59 pacientes (83%). El tipo de tratamiento más frecuentemente administrado fue CCP sólo, o en combinación con vitamina K. El uso de PFC fue mucho menos frecuente y en ningún paciente se utilizó rVIIa.

Tabla 18: Tipo y frecuencia de tratamiento farmacológico administrado

Tipo de tratamiento farmacológico	N (% de tratados)
CCP	25 (42)
Vitamina K	3 (5)
PFC	1 (1,7)
rVIIa	0 (0)
CCP + Vitamina K + PFC	3 (5)
Vitamina K + PFC	5 (8)
CCP + vitamina K	22 (37)
CCP + PFC	0

El tratamiento médico se administró una media de 12 horas después del inicio de la clínica (± 20), siendo este intervalo superior a 12 horas en 18 casos (25%). El motivo de esta demora parece ser fundamentalmente el retraso en la llegada al hospital desde el inicio de los síntomas más que los procedimientos intrahospitalarios, a pesar de que éstos también son demasiado prolongados, especialmente en lo que se refiere a la obtención de los parámetros de coagulación, como se desprende de los datos mostrados en tabla 19:

Tabla 19: Demoras intrahospitalarias

Tiempo a determinar	Media \pm DE
Tiempo Inicio síntomas-Llegada al hospital (horas)	7,3 \pm 8,1
Tiempo Llegada-INR1 (horas)	7,8 \pm 16,5
Tiempo Llegada-TC1 (horas)	1,4 \pm 2,7
Tiempo Llegada-Tratamiento médico (horas)	2,26 \pm 3,5

Las características diferenciales entre los pacientes que recibieron tratamiento y los no tratados se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 20: Datos clínicos, radiológicos y de laboratorio en función del tratamiento farmacológico

	Cohorte completa N = 71	Tratados N= 59	No Tratados N= 12	p
INR basal; mediana (rango)	2,76 (0,9 – 10,8)	2,9 (1,6 – 10,8)	1,7 (0,9 – 3,4)	0,0001
NIHSS basal; mediana (p25; p75)	9 (5; 20)	8,5 (5; 20)	13 (8; 25)	0,24
GCS basal; mediana (p25; p75)	14 (10; 15)	14 (10; 15)	13,5 (5; 15)	0,45
Volumen hemorragia TC basal (cc); media (rango)	34,6 (0,06-250)	27,5 (0,1 – 183)	70,8 (1,16 – 250)	0,13
Volumen edema TC basal (cc); media (rango)	18,6 (0-116,6)	17,2 (0 – 116)	26 (0 – 67)	0,13
Tiempo Inicio síntomas-Llegada (horas); media ± DE	7,3 ± 8,1	10 ± 18	18 ± 33	0,6
Tiempo Inicio síntomas-INR basal (horas); media ± DE	14 ± 18	14 ± 19	13 ± 9,5	0,72

La decisión de administrar tratamiento farmacológico se relacionó con las cifras de INR al ingreso (OR 8,09; 95% CI: 2,17 – 30,15, p=0,002) y con el tamaño del hematoma (OR 0,98; 95% CI: 0,97 – 0,99, p=0,025), de tal manera que a mayor INR mayor probabilidad de recibir tratamiento, pero a mayor tamaño del hematoma menor probabilidad de ser tratado. El menor valor de INR con el que se administraron fármacos para revertir la anticoagulación fue de 1,6.

La decisión de tratar no se relacionó, sin embargo, con la gravedad clínica (OR 0,9; 95% CI: 0,89 – 1,02, p=0,18) ni con el intervalo de tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la llegada al hospital (OR 0,987; 95% CI: 0,96 – 1,015, p=0,351) o hasta la determinación del INR basal (OR 1,003; 95% CI: 0,945 – 1,064, p=0,929).

Los intervalos de tiempo hasta la determinación de los parámetros de coagulación de control y la evolución de los mismos en función de la administración de tratamiento se resumen en la tabla 21:

Tabla 21: Parámetros de coagulación en pacientes tratados y no tratados farmacológicamente

	Cohorte completa N=71	Tratados N=59 (INR control disponible N=56)	No tratados N=12 (INR control disponible N=8)	P
INR control; mediana (rango)	1,3 (0,9- 6)	1,3 (0,9 - 6)	1,2 (0,9 -1,5)	0,1
Diferencia INR basal-INR control; mediana (rango)	1,1 (-0,30 - 8,7)	1,2 (-0,3; 8,7)	0,2 (-0,1; 0,9)	<0,001
Tiempo Inicio síntomas- INR control (horas); media ± DE	22 ± 14	21 ± 13	43 ± 16	0,049
Tiempo Llegada – INR control (horas); media ± DE	15 ± 12	14 ± 10	36 ± 22	0,007
Tiempo Tratamiento- INR control (horas); media ± DE	7 ± 8	7 ± 8	NA	NA
Tiempo INR basal- INR control (horas); media ± DE	10 ± 12	9 ± 11	30 ± 25	0,07

NA: No Aplicable

El tratamiento farmacológico consiguió **revertir la anticoagulación** hasta niveles de INR ≤ 1.4 en el 60,7 % de los sujetos. Entre los individuos no tratados, el 87.5% obtuvieron también dicho valor en la analítica de control ($p=0,14$). El hecho de que un elevado porcentaje de pacientes no tratados muestren normalización del INR en la analítica de control se puede explicar por dos motivos: por una parte, porque el 46% de estos pacientes tenían un INR inicial $\leq 1,4$; por otra, porque en el grupo tratado la determinación del INR de control se realizó una media de 9 horas después del INR basal, mientras que en los no tratados se obtuvo a las 30 horas de media-. Así, la monitorización de la coagulación (INR control) se obtuvo tres veces más tarde en los no tratados ($p=0,007$). Si consideramos la demora hasta la normalización del INR desde el inicio de los síntomas, ésta se obtuvo antes en el grupo tratado, aunque la diferencia no alcanza significación estadística (22,4 +/- 13,8 vs 43,2 +/-16 h, $p= 0,064$) (media \pm DE).

El tratamiento con PCC revirtió la anticoagulación en el 64% de los casos, frente al 50% con FFP y el 33% con Vit K en monoterapia ($p= 0,3$). No hubo complicaciones secundarias (específicamente complicaciones trombóticas) relacionadas con ninguno de los tratamientos.

En el 39% de todos los pacientes tratados no se produjo la reversión completa de la anticoagulación ($\text{INR} \leq 1,4$) tras la aplicación de tratamiento. Esto podría indicar una dosificación inadecuada, si bien no podemos analizar este dato porque no recogimos la dosis administrada en cada caso ni tampoco el peso del paciente.

Las diferencias observadas en la evolución del hematoma y en la evolución clínica de los pacientes en función de la aplicación o no del tratamiento para revertir la anticoagulación se mostrarán más adelante.

2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Fueron tratados quirúrgicamente 9 pacientes (12,7%). De ellos, 7 habían recibido previamente tratamiento farmacológico (78%).

No se recogieron aspectos técnicos relativos al tipo de intervención quirúrgica que recibió cada individuo.

Las características de los pacientes intervenidos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 22: Datos clínicos, radiológicos y de laboratorio en función del tratamiento quirúrgico

	Cohorte completa N = 71	Tratados quirúrg. N= 9	No Tratados quirúrg. N= 62	p
INR basal; mediana (rango)	2,76 (0,9 – 10,8)	2,1 (1,4 – 3,5)	2,8 (0,9 – 10,8)	0,1
NIHSS basal; mediana (p25; p75)	9 (5; 20)	20 (10; 24)	8,5 (5; 18)	0,057
GCS basal; mediana (p25; p75)	14 (10; 15)	10 (6; 15)	14 (10,7; 15)	0,17
Volumen hematoma TC basal (cc); media (rango)	35 (0,1 -250)	84 (3,7 – 226)	29,7 (0,06 – 250)	0,07
Volumen edema TC basal (cc); media (rango)	18,6 (0-116,6)	36 (0 – 67)	16,7 (0 – 116,6)	0,3
Desplazamiento línea media TC basal; N (%)	23 (32,4)	7 (77,8)	16 (25,8)	0,004
Desplazamiento línea media TC control; N (%)	16 (22,5))	7 (77,8)	9 (14)	0,002
HIV TC basal; N (%)	26 (36,6)	7 (77,8)	19 (30,6)	0,01
HIV TC control; N (%)	18 (25,4)	7 (77,8)	11 (17,7)	0,01
H.subaracnoidea; N (%)	5 (7)	3 (33)	2 (3)	0,028
Crecimiento del hematoma; N (%)	20 (28,2)	1 (11)	19 (30,6)	0,3
Tiempo Inicio síntomas-Llegada (horas); media ± DE	7,3 ± 8,1	5 ± 6	12 ± 21,5	0,6

Sólo las características radiológicas fueron decisivas para llevar a cabo la intervención quirúrgica en nuestros pacientes: las hemorragias con mayor probabilidad de ser operadas fueron aquéllas con mayor tamaño en la TC basal (OR 1,01; 95% CI: 1,001 – 1,025, p=0.025), las que mostraban desplazamiento de línea media en la TC basal (OR 10,06; 95% CI: 1,892 – 53,521, p=0,007) o en la de control (OR 21; 95% CI: 2,265 – 194,704, p=0,007), aquéllas con HIV en la TC basal (OR 7,9; 95% CI: 1,504 – 41,727, p=0,01) o en la de control (OR 12,7; 95% CI: 1,381 – 117,267, p=0,02), y las que se acompañaban de sangrado subaracnoideo (OR 12; 95% CI: 1,515 – 95,023, p=0,019).

3. DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO RECIBIDO

En las siguientes tablas se muestran la evolución clínica y radiológica de los pacientes que recibieron tratamiento para revertir la anticoagulación frente a los que no. No se han analizado los datos de evolución en función del tratamiento quirúrgico debido al escaso número de sujetos tratados quirúrgicamente.

Tabla 23: Parámetros radiológicos según la aplicación o no de tratamiento

	Cohorte completa N=71 (TC control disponible N=35)	Tratados N=59 (TC control disponible N=32)	No tratados N=12 (TC control disponible N=3)	P
Tiempo Inicio síntomas- TC control (horas); media ± DE	64 ± 65	67 ± 66	25 ± 15	0,16
Tiempo TC basal- TC control (horas); media ± DE	56 ± 65	59 ± 66	12 ± 0,3	0,12
Volumen hemorragia TC control; media (rango)	34 (0,17- 192)	31 (0,17-135)	69 (5-192)	1
Volumen edema TC control; media (rango)	32 (0- 297)	24 (0-124)	116 (17-297)	0,08
Cambio en el volumen de la hemorragia (Volumen TC basal- Volumen TC control) (cc); media (rango)	-9,3 (-146- 9)	-5,8 (-66 - 6)	-46 (-146 - 9)	0,9
Crecimiento del hematoma; N (% de pacientes con TC control)	20 (57)	18 (56)	2 (66,6)	1
Cambio en el volumen del edema (Volumen edema TC basal-Volumen edema TC control) (cc); media (rango)	-13 (-245- 22)	-5 (-60- 22)	-87 (-245 – 4)	0,3
Crecimiento del edema; N (% de pacientes con TC control)	17 (48)	15 (47)	2 (66,6)	1

En el total de la muestra, el hematoma creció en 20 pacientes (57% de los que se dispone de TC de control), disminuyó en 8 (23%) y permaneció sin cambios en 7 (20%). Experimentaron crecimiento del hematoma el 56% de los sujetos que recibieron tratamiento y el 67% de los que no. Se observa un mayor volumen de hemorragia y edema en la TC de control de los pacientes no tratados, siendo mayor la magnitud del crecimiento del hematoma, sin embargo las diferencias no fueron significativas. Debemos tener en cuenta que muy pocos sujetos no tratados cuentan con TC craneal de control y que éstos pueden ser precisamente los que empeoran, sin olvidar que estos pacientes tenían un mayor tamaño inicial del hematoma.

En el análisis univariante, la *administración de tratamiento* no se asoció a menor probabilidad de crecimiento del hematoma (OR: 0,64; 95% CI: 0,05 -7,8, p= 0,73).

La diferencia en el cambio de tamaño del hematoma en función de la *normalización o no del INR* tampoco fue significativa (-3,6 (-28 - 6) vs -22 (-146 - 0,5), p= 0,27). De esta manera, no encontramos relación entre la probabilidad de crecimiento del hematoma y la *normalización del INR* (57% vs 67%, OR: 0,86; 95% CI: 0,5 -1,48, p= 0,29) ni con el *retraso* hasta la misma (OR: 0,9; 95% CI: 0,81- 1,02, p=0,1).

Los hallazgos fueron semejantes respecto al cambio de la magnitud del edema. El edema creció en el 47% de los tratados y en el 67% de los no tratados, y no encontramos asociación entre la probabilidad de crecimiento del edema y la *administración de tratamiento* (OR: 0,53; 95% CI: 0,04-6,58, p=0,62), ni con la *normalización o no del INR* (63% vs 45%, OR 2,05; 95% CI: 0,45-9,3 p=0,35) Tampoco hubo diferencias en cuanto al cambio en el volumen del edema en los que *recibieron tratamiento y los que no*, como se muestra en la tabla, ni entre los que *se normalizó el INR y lo que no* (-4 (-54 - 22) vs -31 (-245 - 16), p=0,8).

Tabla 24: Evolución clínica y mortalidad en función de la administración o no de tratamiento

	Cohorte completa N=71	Tratados N=59	No tratados N=12	P
NIH 24 h; mediana; (p25,p75)	9 (4; 21,5)	9,5 (4; 22)	8 (1; 19)	0,5
Diferencia NIH 24 h; mediana; (p25,p75)	0 (0; 2)	0 (0; 2)	0 (0; 3)	0,68
Mejoría significativa a las 24 h; N (%)	7 (10)	5 (8,5)	2 (16,7)	0,19
Deterioro significativo a las 24 h; N (%)	17 (24)	14 (23.7)	3 (25)	1
NIH 7 días; mediana; (p25,p75)	6 (2; 15)	6,5 (2; 14,7)	6 (0; 15)	0,6
Diferencia NIH 7 d; mediana; (p25,p75)	2 (0; 4)	1,5 (0; 3)	3 (1; 7)	0,27
Mejoría significativa a los 7 d; N (%)	8 (11,3)	5 (8,5)	3 (25)	0,058
Deterioro significativo a los 7 d; N (%)	20 (28)	17 (28.8)	3 (25)	1
Mortalidad (EmR 6); N (%)	27 (38)	22 (37)	5 (42)	0,7
EmR 0-2; N (%)	17 (24)	13 (22)	4 (33)	0,46
EmR 4-5; N (%)	14 (20)	13 (22)	1 (8)	0,43

Ninguno de los parámetros de evolución mostró diferencias significativas en pacientes tratados y no tratados, ni tampoco en función de la normalización o no del INR.

Tabla 25: Evolución clínica y mortalidad en función de la reversión o no del INR

	Cohorte completa N=71	Normalización INR N=41	No Normalización INR N=23	P
NIH 24 h; mediana; (p25,p75)	9 (4; 21,5)	8 (2; 18)	12 (5; 28)	0,1
Diferencia NIH 24 h; mediana; (p25,p75)	0 (0; 2)	0 (0; 3)	0 (-2,5; 1)	0,25
Mejoría significativa a las 24 h; N (%)	7 (10)	7 (17,1)	0	0,08
Deterioro significativo a las 24 h; N (%)	17 (24)	7 (18)	6 (27)	0,5
NIH 7 días; mediana; (p25,p75)	6 (2; 15)	6 (2; 14)	9 (2; 22)	0,2
Diferencia NIH 7 d; mediana; (p25,p75)	2 (0; 4)	2 (1; 5)	1 (0; 3)	0,1
Mejoría significativa a los 7 d; N (%)	8 (11,3)	7 (17,1)	1 (4,3)	0,2
Deterioro significativo a los 7 d; N (%)	20 (28)	8 (20,5)	7 (33)	0,3
Mortalidad (EmR 6); N (%)	27 (38)	11 (26,8)	10 (43,5)	0,17
EmR 0-2; N (%)	17 (24)	11 (26,8)	5 (21,7)	0,6
EmR 4-5; N (%)	14 (20)	8 (19,5)	6 (26)	0,5

La distribución de los pacientes según la puntuación en la EmR a los 3 meses según los grupos de tratamiento se expone en la siguiente figura:

Figura 19: EmR a los 3 meses

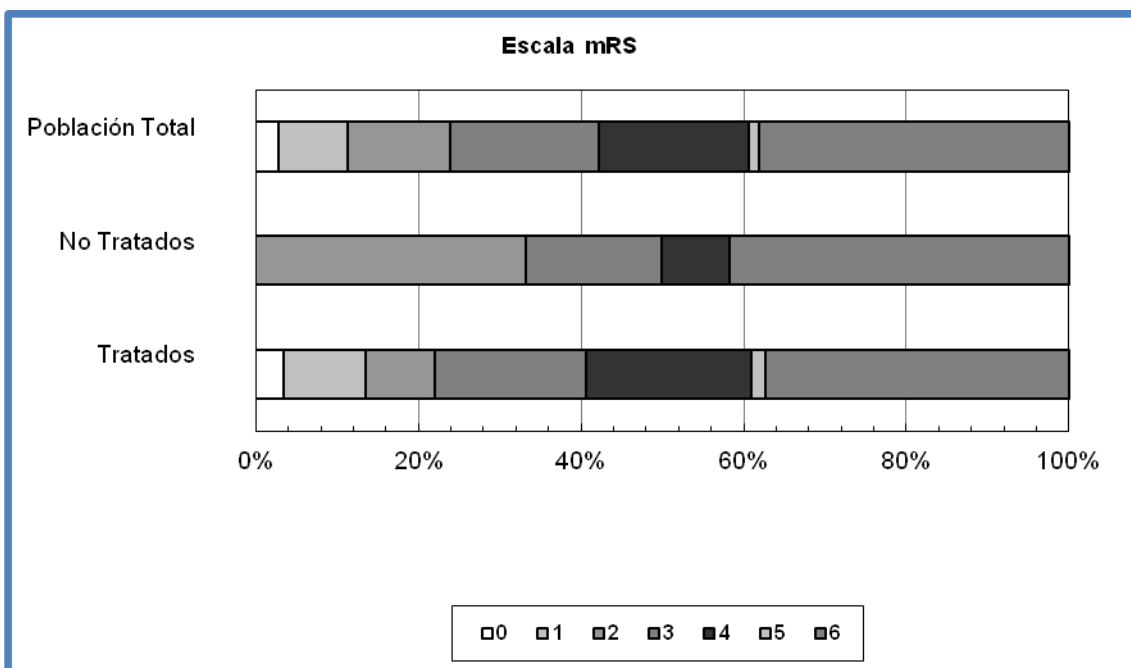
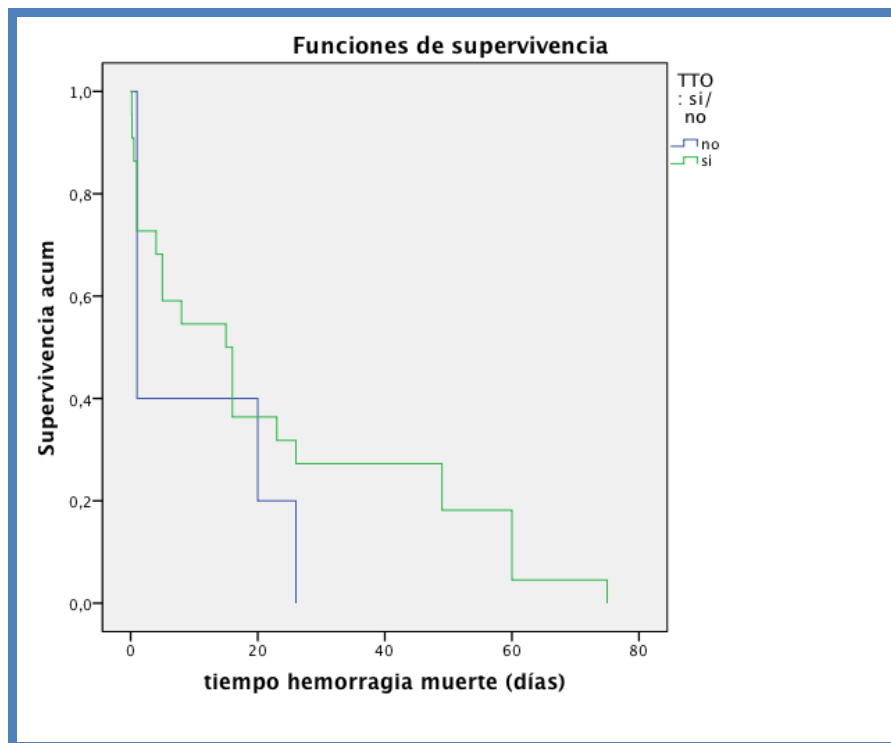


Figura 19: Situación funcional a los 3 meses según la puntuación en la escala modificada de Rankin (mRS). El diagrama muestra el porcentaje de pacientes asignados a cada puntuación de la escala en la población total y por separado en los que recibieron tratamiento y los que no.

Si bien entre el grupo de pacientes tratados hay un 13% de pacientes que presentan recuperación completa a los tres meses (EmR 0-1) y ninguno se recupera entre los pacientes no tratados, debemos recordar que estos presentaban hematomas más graves al inicio. Mientras, la mortalidad (EmR 6) y el porcentaje de pacientes independientes (EmR 0-2) no es diferente en función de haber recibido o no tratamiento.

A continuación se muestran las curvas de supervivencia de los individuos tratados y no tratados. Observamos que los sujetos que no reciben tratamiento fallecen antes, probablemente debido a que estos pacientes presentan hematomas de mayor tamaño y están más afectados clínicamente a su ingreso.

Figura 20: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la administración o no de tratamiento.



No encontramos diferencias en la evolución según el tipo de tratamiento farmacológico recibido (CCP, vitamina K, PFC o combinaciones), aunque esto podría explicarse por el escaso número de sujetos que recibieron algunos de los tratamientos especificados.

4. FACTORES PRONÓSTICOS

Para evaluar los factores que podrían influir en la evolución de los pacientes con HIC-AVK realizamos un análisis comparativo de las distintas variables recogidas por subgrupos según la evolución neurológica en la fase aguda, comparando los pacientes que presentan deterioro frente a los que no, y también según la evolución funcional y mortalidad a los 3 meses. Este análisis se recoge en las siguientes tablas.

Como hemos descrito previamente, consideramos *deterioro neurológico significativo a las 24 horas* un incremento en el valor de la NIHSS mayor de 4 puntos respecto a la NIHSS basal o muerte. Definimos *deterioro neurológico significativo a los 7 días* como un incremento en el valor de la NIHSS mayor de 4 puntos respecto a la NIHSS basal o respecto a la NIHSS a las 24 horas o muerte.

Comparamos las características clínicas en el grupo de pacientes que experimenta deterioro significativo a las 24 horas y/o a los 7 días frente al resto, que incluiría a los sujetos que permanecen estables y a los que mejoran clínicamente en dichos intervalos de tiempo.

Tabla 26: Datos demográficos y factores de riesgo vascular en la muestra global y en distintos grupos según la evolución clínica precoz y a los 7 días

	Cohorte registrada N = 71	Deterioro significativo a las 24h N= 17	NO deterioro significativo a las 24h N= 54	p	Deterioro significativo a los 7d N= 20	NO deterioro significativo a los 7d N= 51	p
Edad; mediana (rango)	78 (20, 89)	79 (20- 89)	78 (51- 89)	0,52	82 (20- 89)	78 (51- 89)	0,39
Sexo Varón; N (%)	37 (52,1)	8 (47)	25 (52)	0,72	10 (50)	24 (53,3)	0,8
Hipertensión; N(%)	58 (82)	11 (65)	41 (85,4)	0,08	14 (70)	38 (84,4)	0,2
Diabetes; N(%)	22 (31)	4 (23,5)	14 (29)	0,7	5 (25)	13 (29)	0,7
Dislipemia; N(%)	29 (41)	5 (29)	21 (44)	0,3	7 (35)	18 (40)	0,7
Tabaco; N(%)	3 (4)	0 (0)	3 (6,3)	0,5	0 (0)	3 (7)	0,5
Alcohol; N(%)	4 (5,6)	1 (6)	3 (6)	0,5	1 (5)	3 (7)	0,5
FA; N (%)	57 (83)	13 (76,5)	38 (79)	0,5	16 (80)	35 (78)	0,5
Ictus Previo; N(%)	17 (24)	5 (29)	10 (21)	0,5	4 (20)	11 (24)	0,7
HIC Previa; N(%)	7 (10)	3 (18)	4 (8)	0,4	4 (20)	3 (7)	0,2
Antiplaquetarios; N(%)	7 (10)	1 (6)	5 (10)	0,5	2 (10)	5 (11)	0,5
Estatinas; N(%)	32 (45)	6 (35)	20 (37)	0,8	9 (45)	18 (39)	0,9

No encontramos asociación de ningún dato demográfico o factor de riesgo vascular con la presencia de deterioro a las 24 horas o a los 7 días.

Tabla 27: Características clínicas y radiológicas al ingreso en la muestra global y en distintos grupos según la evolución clínica precoz y a los 7 días

	Cohorte completa N = 71	Deterioro significativo a las 24h N= 17	NO deterioro significativo a las 24h N= 54	p	Deterioro significativo a los 7d N= 20	NO deterioro significativo a los 7d N= 51	p
Glucemia (mg/dl); media ± DE	150 ± 65	167 ± 63	137 ± 59	0,004	167 ± 65	136 ± 59	0,003
PAS basal; (media ± DE)	174 ± 28	177 ± 25	172 ± 30	0,9	180 ± 27	181 ± 48	0,96
PAD basal; (media ± DE)	93.5 ± 26	90 ± 20	94 ± 47	0,79	93 ± 21	102 ± 50	0,53
PAS a las 24h; (media ± DE)	170 ± 26	172 ± 30	173 ± 29	0,9	170 ± 35	180 ± 25	0,5
PAD a las 24h; (media ± DE)	84 ± 16	82 ± 16	79 ± 20	0,65	80 ± 18	88 ± 21	0,36
PAS a los 7 días; (media ± DE)	166 ± 32	NA	NA		172 ± 39	179 ± 33	0,69
PAD a los 7 días; (media ± DE)	86 ± 16	NA	NA		95 ± 18	91 ± 16	0,69
INR basal; mediana (rango)	2,76 (0,9 – 10,8)	2,8 (1,7– 8,5)	2,7 (0,9 – 10,8)	0,48	2,9 (1,7 – 8,5)	2,6 (0,9 – 10,8)	0,19
INR control; mediana (rango)	1,3 (0,9- 6)	1,4 (0,9-6)	1,3 (0,9- 2,4)	0,46	1,4 (0,9- 6)	1,3 (0,9- 2,4)	0,33
NIHSS basal; mediana (p25; p75)	9 (5; 20)	20,5 (18; 28,25)	14 (7,5; 23,5)	<0,001	20 (13,5; 26,75)	17 (7; 25)	<0,001
GCS basal; mediana (p25; p75)	14 (10; 15)	9 (4; 12)	15 (12; 15)	<0,001	9,5 (4,5; 12)	15 (12; 15)	<0,001
Volumen hemorragia TC basal (cc); media (rango)	35 (0,1 - 250)	81 (4 – 250)	21 (0,06- 226)	0,0008	74 (4 – 250)	20 (0,06 – 226)	<0,001
Volumen edema TC basal (cc); media (rango)	18,6 (0- 116,6)	38 (0– 117)	12 (0– 82)	0,36	32 (0 – 117)	11 (0 – 82)	0,62
HIV TC basal; N (%)	26 (36,6)	11 (65)	12 (25)	0,003	13 (65)	11 (24)	0,002
Desplazamiento de línea media TC basal; N (%)	23 (32,4)	11 (65)	8 (18)	<0,001	13 (65)	7 (16)	<0,001
Volumen hemorragia TC control (cc); media (rango)	34 (0,17- 192)	82 (13-135)	18 (0,2- 91)	0,006	71 (13- 135)	18 (0,2- 91)	0,007
Crecimiento del hematoma; N (%)	20 (57)	4 (80)	14 (54)	0,37	4 (68)	14 (58)	1
Cambio volumen del hematoma (cc); media (rango)	-9,4 (- 146- 9)	-24 (-66– 0)	-2 (-22– 6)	0,01	-19 (-66 – 6)	-3 (-22– 6)	0,14
Volumen edema TC control (cc); media (rango)	32 (0- 297)	46 (0-124)	17 (0- 62)	1	46 (0-124)	17 (0- 62)	1
Cambio volumen del edema (cc); media (rango)	-13 (-245- 22)	-2 (-36- 22)	-8 (-60- 16)	0,24	-2 (-36- 22)	-8 (-60- 16)	0,23

- Los valores negativos corresponden a crecimiento del hematoma (volumen TC basal – volumen TC control)

Los pacientes que sufrieron mayor deterioro clínico en la fase aguda mostraban mayor afectación neurológica al ingreso medida por la escala NIHSS y GCS, tenían hematomas de mayor tamaño y mayor frecuencia de HIV y desplazamiento de línea media, así como niveles de glucemia basal más altos. Si bien el porcentaje de pacientes en los que creció el hematoma no fue diferente, la magnitud del crecimiento del mismo fue mayor en los que se deterioraron en las primeras 24 horas. No hubo diferencias en el valor de INR basal entre los pacientes que se deterioraron y los que no.

Tabla 28: Datos demográficos y factores de riesgo vascular en la muestra global y en distintos grupos según la mortalidad y la evolución funcional a los tres meses

	Cohorte registrada N = 71	Fallecidos N= 27	No Fallecidos N= 44	p	Independientes (EmR = 0-2) N= 17	Dependientes (EmR>2) N= 54	p
Edad; mediana (rango)	78 (20 - 89)	78 (20 - 89)	77,5 (51 - 89)	0,51	75 (57 - 84)	80 (20 - 89)	0,65
Sexo Varón; N (%)	37 (52,1)	14 (51,9)	23 (52,3)	0,97	11 (64,7)	26 (48,1)	0,23
Hipertensión; N(%)	58 (82)	20 (74,1)	38 (86,4)	0,22	16 (94,1)	42 (77,8)	0,17
Diabetes; N(%)	22 (31)	9 (33,3)	13 (29,5)	0,74	7 (41,2)	15 (27,8)	0,30
Dislipemia; N(%)	29 (41)	13 (48,1)	16 (36,4)	0,33	7 (41,2)	22 (40,7)	0,97
Tabaco; N(%)	3 (4)	1 (3,7)	2 (4,5)	1	2 (11,8)	1 (1,9)	0,14
Alcohol; N(%)	4 (5,6)	3 (11,1)	1 (2,3)	0,17	1 (5,9)	3 (5,6)	0,5
FA; N (%)	57 (83)	22 (81,5)	35 (79,5)	1	14 (82,4)	43 (79,6)	1
Ictus Previo; N(%)	17 (24)	6 (22,2)	11 (25)	0,79	3 (17,6)	14 (25,9)	0,74
HIC Previa; N(%)	7 (10)	6 (22,2)	1 (2,3)	0,01	0 (0)	7 (13,7)	0,18
Antiplaquetarios; N(%)	7 (10)	2 (7,4)	5 (11,4)	0,62	4 (23,5)	3 (5,6)	0,08
Estatinas; N(%)	32 (45)	12 (44,5)	20 (45,5)	0,93	23 (42,6)	9 (52,9)	0,45

Los individuos que fallecieron tenían con más frecuencia antecedentes de HIC previa. No se encontraron diferencias significativas en relación al resto de las variables.

Tabla 29: Características clínicas al ingreso en la muestra global y en distintos grupos según la evolución funcional

	Cohorte completa N = 71	Fallecidos N= 27	No Fallecidos N= 44	p	Independientes (EmR = 0-2) N= 17	Dependientes (EmR>2) N= 54	p
Glucemia (mg/dl); (media ± DE)	150 ± 65	170 ± 58	137 ± 66	0,004	120 ± 31	159 ± 70	0,001
PAS basal; (media ± DE)	174 ± 28	178 ± 34	171 ± 24	0,3	169 ± 29	175 ± 28	0,47
PAD basal; (media ± DE)	93,5 ± 26	94 ± 32	93 ± 22	0,77	97 ± 17	92 ± 28	0,12
INR basal; mediana (rango)	2,76 (0,9 – 10,8)	2,6 (1,4 – 8,5)	2,6 (0,9 – 10,8)	0,38	2,4 (0,9 – 4,7)	3,1 (0,9 – 10,8)	0,09
INR control; mediana (rango)	1,3 (0,9-6)	1,4 (0,9-6)	1,3 (0,9-2,4)	0,46	1,3 (1- 2,3)	1,3 (0,9-6)	0,63
NIHSS basal; mediana (p25; p75)	9 (5; 20)	20 (13; 26)	6 (3; 11)	<0,001	5 (2,5; 7)	13 (7; 22)	<0,001
GCS basal; mediana (p25; p75)	14 (10; 15)	10 (5; 13)	15 (13,5; 15)	<0,001	15 (14; 15)	12 (8; 15)	0,004
Volumen hemorragia TC basal (cc); media (rango)	35 (0,1 - 250)	64 (3 – 250)	20 (0,1- 100)	<0,001	15 (0,1 – 81)	41 (0,5 – 250)	0,018
Volumen edema TC basal (cc); media (rango)	18,6 (0- 116,6)	30,7 (0- 116,6)	12,5 (0- 107)	0,15	15,3 (0- 82)	19,7 (0- 116,6)	0,93
HIV TC basal; N (%)	26 (36,6)	17 (63)	9 (20,5)	<0,001	4 (23,5)	22 (40,7)	0,19
Desplazamiento de línea media TC basal; N (%)	23 (32,4)	16 (59,3)	7 (16)	<0,001	1 (5,9)	22 (40,7)	0,007
Volumen hemorragia en TC control (cc); media (rango) (1)	34 (0,17- 192)	64 (16- 192) ^a	22 (0,17- 114) ^a	0,003	17,6 (0,17- 81)	39 (0,86- 192)	0,17
Crecimiento del hematoma; N (%) (1)	20 (57)	8 (80)	12 (48)	0,13	3 (37,5)	17 (62,9)	0,25
Cambio volumen del hematoma (cc); media (rango) (1)	-9,4 (- 146- 9)	-29,5 (- 146-5,6)	-1,3 (-14 – 9)	0,01	-0,6 (-9 – 4,9)	12 (-6 – 146)	0,11
Volumen edema TC control (cc); media (rango) (1)	32 (0- 297)	73 (4,20– 297)	16 (0 – 87)	0,028	10 (0 – 38)	39,7 (0 – 297)	0,14
Cambio volumen del edema (cc); media (rango) (1)	-13 (- 245- 22)	-37,7 (- 245- 22)	-3,3 (-60- 21)	0,16	1,34 (-9- 16)	-17,8 (-245- 22)	0,14

(1) Se dispone de TC control en 35 pacientes

Los pacientes que fallecieron y presentaron peor evolución funcional estaban más gravemente afectados al ingreso, con mayor puntuación en la escala NIHSS y GCS más bajo; tenían hematomas de mayor tamaño con frecuente desplazamiento de línea media y mostraban niveles más altos de glucemia. Los individuos fallecidos, además, tenían más frecuentemente sangrado intraventricular, experimentaron mayor crecimiento del hematoma y presentaban mayor edema perihemorrágico en la TC de control.

No hubo diferencias significativas en cuanto a las cifras de PA al ingreso. Tampoco en las cifras de PA durante la estancia hospitalaria, ya que todos los pacientes eran manejados en las UI con tratamiento para la PA según los protocolos vigentes siguiendo las recomendaciones clínicas actuales^{1,188,198}.

Tampoco encontramos diferencias en el valor de INR al ingreso en los distintos grupos según la evolución.

Tabla 30: Tiempos de actuación y datos relativos a los tratamientos administrados

	Cohorte completa N = 71	Fallecidos N= 27	No Fallecidos N= 44	p	Independientes (EmR = 0-2) N= 17	Dependientes (EmR>2) N= 54	p
Administración tratamiento; N(%)	59 (83)	22 (81,5)	37 (84,1)	0,76	13 (76,5)	46 (85,2)	0,46
CCP ± Vit K	50 (70)	20 (74,1)	30 (68,2)	0,59	11 (64,7)	39 (72,2)	0,5
Vit K	3 (4)	0 (0)	3 (6,8)	0,16	2 (11,8)	1 (1,9)	0,07
PFC ± Vit K	6 (8,5)	2 (7,4)	4 (9,1)	0,8	0 (0)	6 (11,1)	0,1
Normalización INR (<1,5); N (%)	41 (57,7)	11 (53,4)	30 (69,8)	0,18	11 (68,8)	30 (62,5)	0,65
Demora a INR control (h); media ± DE	21,7 ± 13,7	14 ± 9,8	24,3 ± 14	0,03	25,25 ± 18	20,1 ± 11,4	0,26
Tiempo Inicio síntomas- Llegada (horas); mediana (p25; p75)	3,5 (1,75; 13)	5,5 (2; 16,5)	2,5 (1,5; 5,75)	0,11	6,5 (2; 13)	2,75 (1,5; 13,5)	0,13
Tiempo Llegada – TC basal (minutos); mediana (p25; p75)	32 (15; 70)	19 (10; 40)	51,5 (17,25; 95,5)	0,02	60 (30; 100)	28 (12,75; 53,5)	0,03
Tiempo Inicio síntomas – Tratamiento (horas); mediana (p25; p75)	5 (3; 16)	3 (2,5; 5)	8 (4; 21)	0,06	8 (4,5; 26,5)	4 (2,5; 16)	0,07

No observamos diferencias en el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento entre grupos según la evolución,. Tampoco encontramos diferencias en el porcentaje de pacientes en los que se normalizó el INR. En los individuos que fallecieron se realizó antes la TC inicial y también se normalizaron antes los parámetros de coagulación; esto posiblemente se explica porque al tratarse de sujetos más gravemente afectados se diagnosticaron y trataron más rápidamente. Sin embargo, esto no se asoció significativamente con menor mortalidad.

Para evaluar la influencia de los factores que teóricamente podrían modificar la evolución, se realizó un análisis de regresión univariante entre las variables *deterioro significativo a los 7 días, mortalidad e independencia funcional (EmR 0-2)* y aquellas variables que habían mostrado diferencias en las comparativas por subgrupos en nuestro estudio, así como las sugeridas en la literatura. Los resultados son los siguientes:

Tabla 31: Probabilidad de deterioro significativo a los 7 días, de muerte y de evolución favorable (EmR 0-2)

	Deterioro significativo a los 7d OR (95% CI)	p	Mortalidad OR (95% CI)	p	Independencia (EmR 0-2) OR (95% CI)	p
NIHSS basal	1,15 (1,07 – 1,24)	<0,001	1,8 (1,09 - 1,27)	<0,001	0,83 (0,74 – 0,94)	0,004
Volumen hemorragia TC basal (cc)	1,02 (1,002 – 1,04)	0,007	1,02 (1,01 – 1,04)	0,007	0,98 (0,95 – 1)	0,097
Glucemia basal (mg/dl)	1,005 (0,99 – 1,02)	0,49	1,01 (1 – 1,02)	0,047	0,98 (0,97 – 1)	0,039
Tratamiento farmacológico	1,04 (0,24 – 4,53)	0,95	0,83 (0,24 – 2,94)	0,77	0,56 (0,15 – 2,18)	0,4
Normalización de INR (<1,5)	0,52 (0,16 – 1,7)	0,28	0,47 (0,16 – 1,39)	0,17	1,32 (0,39 - 4,41)	0,65
Retraso hasta normalización de INR (incremento por 1h)	0,95 (0,83 – 1,08)	0,43	0,95 (0,88 – 1,02)	0,22	1,03 (0,97 – 1,08)	0,31
Crecimiento de la hemorragia (incremento por 1cc) (1)	0,91 (0,95 – 1,12)	0,46	1,15 (1,02 – 1,29)	0,02	0,82 (0,71 – 1,04)	0,12
HIV TC basal; N (%)			6,6 (2,3 – 19,3)	0,001	0,4 (0,13 – 1,5)	0,2
Volumen edema TC basal (cc)	1,02 (0,82 – 1)	0,063	1,02 (1,003 - 1,04)	0,02	0,99 (0,97 – 1,02)	0,58
Crecimiento del edema (incremento por 1 cc) (1)	0,97 (0,89 – 1,06)	0,53	1,03 (0,98 – 1,07)	0,21	0,96 (0,89 – 1,03)	0,22

(1) Se dispone de TC control en 35 pacientes

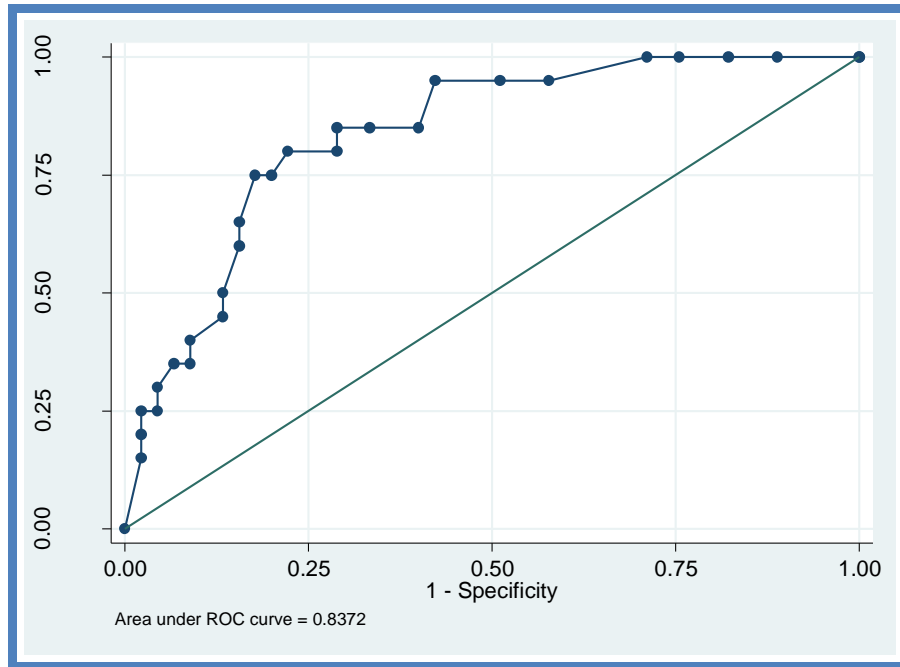
La evolución clínica durante la fase aguda tan sólo se relacionó con la gravedad inicial y el tamaño inicial del hematoma, pero con ninguna de las restantes variables estudiadas.

Encontramos que una mayor gravedad al ingreso (puntuación en la NIHSS) y una glucemia más elevada se asocian con mayor probabilidad de muerte y menor probabilidad de independencia, mientras que un mayor volumen inicial del hematoma y su crecimiento, así como un mayor volumen del edema inicial, se asocian a mayor probabilidad de muerte. Sin embargo, ni la normalización del INR ni la demora hasta la misma se asociaron a la probabilidad de muerte o evolución favorable.

Para identificar los **factores predictores de deterioro precoz (en los primeros 7 días), mortalidad y evolución funcional favorable**, así como de **recuperación neurológica** (considerada como puntuación 0-1 en la NIHSS a los tres meses) se ajustó un *modelo predictivo de regresión logística multivariante*. El modelo máximo incluyó las variables: NIHSS basal, volumen inicial de hemorragia, presencia de HIV, glucemia basal, INR basal, el hecho de haber recibido tratamiento y la normalización del INR (INR control <1,5). Aunque el crecimiento del hematoma también ha demostrado esta asociación en el análisis bivariante y en varios estudios publicados ^{72,76}, se excluyó del modelo predictivo debido a que sólo se disponía de este dato en la mitad de los casos.

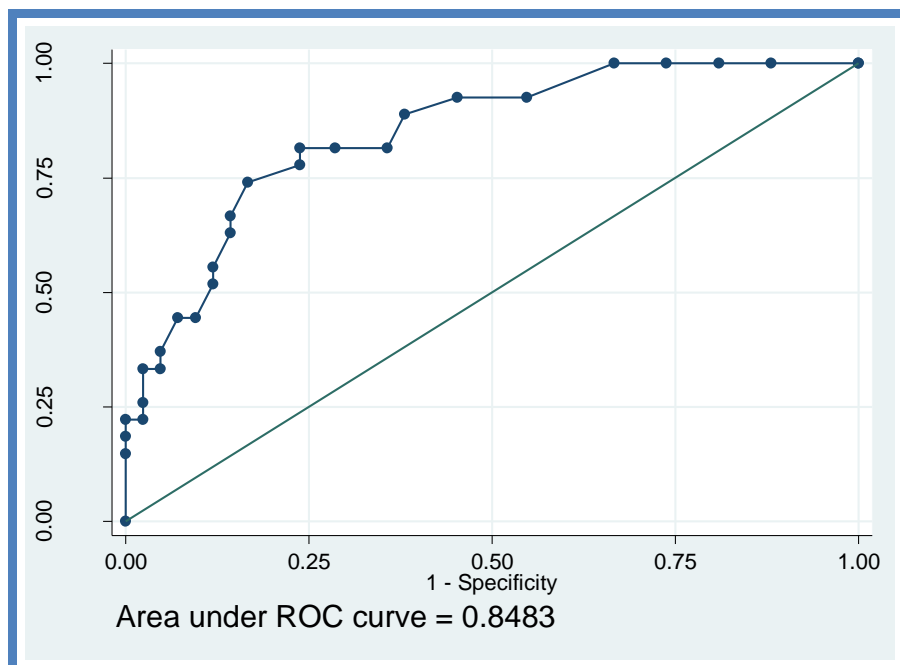
La puntuación en la NIHSS basal fue el único predictor independiente de deterioro precoz (OR: 1,07; IC 95%: 1,07- 1,24, p<0,001), con un área bajo la curva ROC de 0,84 (Figura 21).

Figura 21: Curva ROC para el modelo predictivo de deterioro neurológico precoz



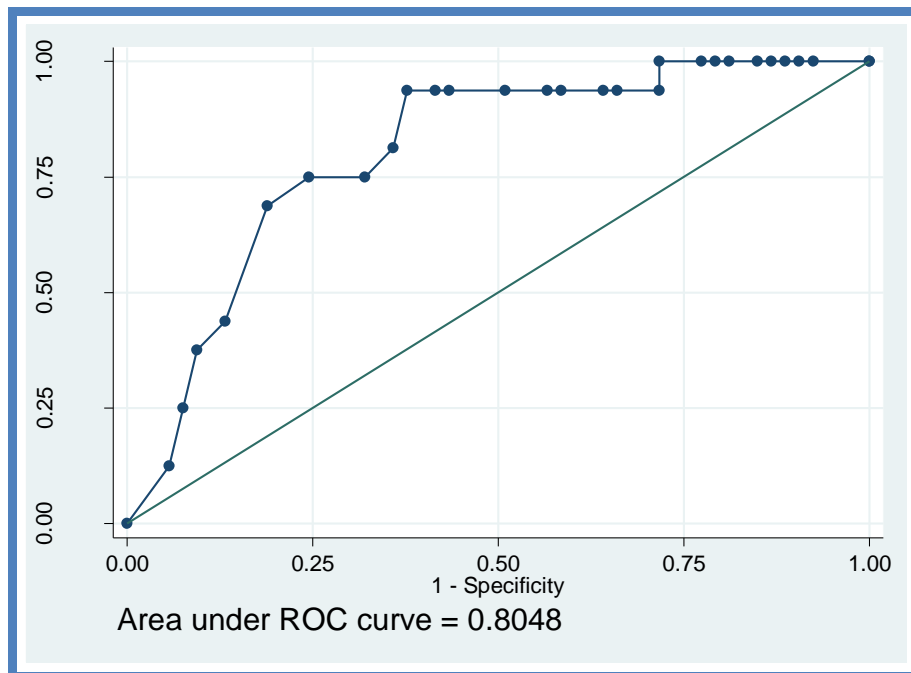
Sólo la puntuación en la escala NIHSS basal permaneció como factor predictor independiente de mortalidad (OR: 1.18; 95% CI: 1.09 -1.27, $p < 0.001$) con un área bajo la curva *ROC* de 0.85 (Figura 22).

Figura 22: Curva ROC para el modelo predictivo de mortalidad



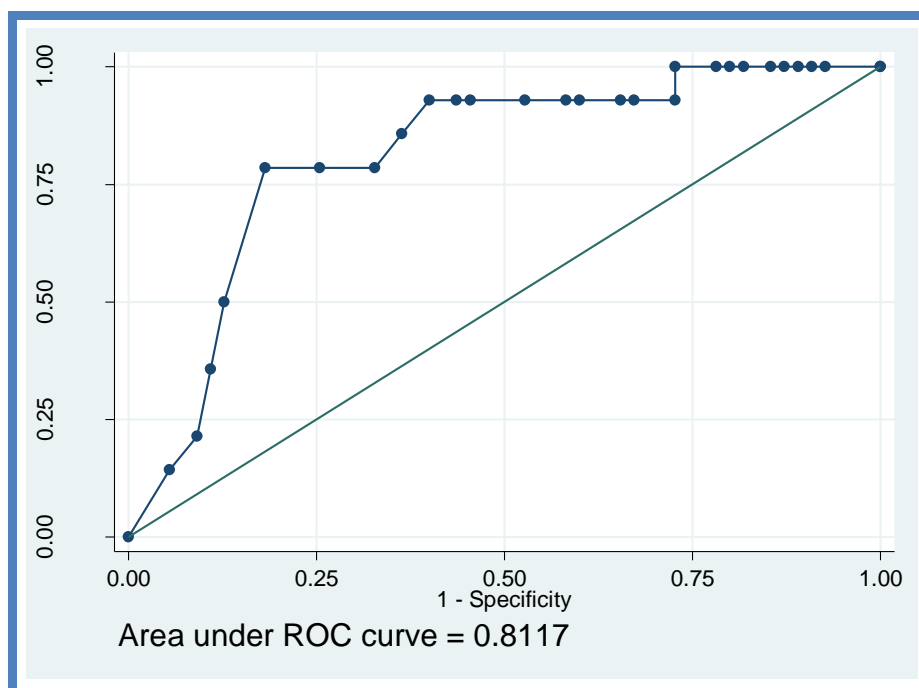
Asimismo, la NIHSS basal fue el único factor predictor independiente de evolución funcional favorable a los 3 meses (EmR 0-2), de tal forma que por cada punto de aumento de NIHSS basal disminuye la probabilidad de independencia (OR: 0.83; 95% CI: 0.74 -0.94, $p=0,004$), con un área bajo la curva ROC de 0.80 (Figura 23).

Figura 23: Curva ROC para el modelo predictivo de independencia funcional (EmR 0-2)



La gravedad al ingreso medida con la escala NIHSS fue el único predictor de recuperación neurológica (NIHSS 0-1) a los tres meses (OR: 0.83; 95% CI: 0.73 -0.95, $p=0,019$), con un área bajo la curva ROC de 0.81 (Figura 24).

Figura 24: Curva ROC para el modelo predictivo de recuperación clínica a los tres meses



El punto de corte en la puntuación NIHSS basal con mayor capacidad de discriminación en la predicción del pronóstico favorable o desfavorable se definió como aquél con la suma máxima de sensibilidad más especificidad. Así, los hallazgos permiten definir la *puntuación ≥ 10 en la escala NIHSS al ingreso* como el mejor punto de corte para establecer un pronóstico desfavorable, tanto en cuanto a *evolución funcional* (especificidad 94%, sensibilidad 62%), como a *recuperación neurológica* (especificidad 93%, sensibilidad 60%).

El hecho de recibir tratamiento o la normalización del INR no mostraron efecto significativo sobre el deterioro neurológico precoz, sobre la mortalidad, ni sobre la evolución funcional o la recuperación neurológica (NIHSS 0-1) a los tres meses tras ajustar por ninguna de las covariables mencionadas.

DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LAS HIC-AVK

Presentamos una serie de pacientes con HIC-AVK ingresados en tres UI, que refleja las características clínicas y el manejo de los pacientes con esta patología en nuestro medio. Nuestro estudio muestra, de acuerdo con la literatura existente ^{13,14,16,21,23,74,76,158,159,162,167,168,227,302}, que las HIC-AVK se presentan, en su mayoría, como cuadros clínicos graves, con un mal pronóstico y una elevada morbi-mortalidad. A pesar de recibir un tratamiento óptimo, según los protocolos de cuidados en UI ¹⁹⁶, el 76% de los pacientes de nuestra muestra fallecieron o quedaron funcionalmente dependientes y sólo un pequeño porcentaje, aquéllos que presentaron un cuadro clínico más leve al ingreso, mostraron una buena evolución neurológica y funcional. Debido a que no fueron incluidas en el registro aquellas HIC-AVK masivas con mal pronóstico vital inmediato, no susceptibles de otro abordaje terapéutico diferente de medidas paliativas, no conocemos el número de hemorragias de estas características que fueron atendidas en los hospitales participantes durante el periodo de estudio.

Las características demográficas y epidemiológicas de nuestra muestra no difieren significativamente de estudios anteriores ^{14,294,295}. La edad media es de 76 años y observamos un predominio de varones. La causa principal de anticoagulación es la FA y la mayoría llevan más de un año con este tratamiento.

Observamos que las HIC-AVK ocurren en individuos de edad avanzada y con comorbilidades, lo que podría tener una influencia en el pronóstico. Nuestro estudio sugiere, acorde con lo expuesto en la literatura ^{11,17,18}, que el riesgo de HIC aumenta cuando el tiempo que lleva cada individuo en tratamiento con AVK es prolongado.

La localización de las hemorragias es similar a la descrita en otras series publicadas ^{8, 14,23,167}: las HIC profundas fueron las más frecuentes, seguidas de las lobulares, de localización mixta lobular y profunda y, por último, las menos frecuentes fueron las localizadas en fosa posterior, en cerebelo o tronco del encéfalo.

El porcentaje de HIC con componente intraventricular es menor al mostrado en estudios más recientes y en series más amplias ^{14,296}, así como la frecuencia de HIC con desplazamiento de línea media. Sin embargo, es posible que hayamos infraestimado la

frecuencia de estas características al haber excluido aquellos pacientes más graves, ya que tanto la HIV como el efecto de masa se asocian a mayor gravedad y peor evolución clínicas^{170,172}, aspecto que también observamos en nuestro estudio.

El tamaño del hematoma se correlacionó con la gravedad clínica según la puntuación en la escala NIHSS, independientemente de la localización del sangrado y de la existencia o no de componente intraventricular. Aunque esto parece lógico, hasta donde hemos podido encontrar esta asociación no había sido previamente cuantificada en la literatura.

La mayor parte de los pacientes presentaron cifras elevadas de glucemia a su llegada, independientemente del antecedente de diabetes, así como valores altos de PA, independientemente del diagnóstico previo de hipertensión. Estos hallazgos son similares a los descritos en trabajos previos^{14,76,163,168,294}, donde se plantea que, tanto la hiperglucemia como la hipertensión pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de HIC-AVK^{25,97,98}, aunque también podrían ser secundarias al estrés propio de la fase aguda de la hemorragia. Nuestro estudio no permite evaluar el papel de la hiperglucemia o la hipertensión como factores de riesgo de HIC-AVK. Su posible papel como factores pronósticos se discute más adelante.

A pesar de que el riesgo de sangrado aumenta con niveles elevados de INR, especialmente por encima de 4^{98,106-108}, nuestro estudio muestra que la hemorragia cerebral se puede presentar con cualquier valor de INR y, de hecho, la mayoría de los pacientes presentaban un INR en rango terapéutico. Sin embargo, también debemos tener en cuenta que el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la determinación del INR fue muy prolongado en nuestra serie, por lo que existe la posibilidad de que, en el momento de ocurrir la hemorragia, el INR tuviese un valor más alto del registrado a la llegada al hospital. No disponemos de datos suficientes sobre el tiempo transcurrido desde la última toma del anticoagulante hasta el inicio de la hemorragia, y tampoco hasta la determinación de INR, datos que ofrecerían más información en este sentido

Algunos autores afirman que un valor elevado de INR favorece un mayor volumen del hematoma²³ y, por tanto, una mayor gravedad clínica cuando se produce la HIC-AVK. En esto se fundamentan, en parte, las teorías que sostienen que es preciso

normalizar lo antes posible las cifras de INR. Sin embargo, nuestros datos muestran, coincidiendo con otros estudios publicados ^{76,306}, que el valor de INR inicial no se correlaciona con el volumen inicial del hematoma y tampoco con la gravedad clínica al ingreso según la puntuación NIHSS.

Es posible que el retraso desde el inicio de los síntomas hasta la obtención de la TC craneal en nuestra serie pueda explicar, en parte, que nos encontremos hematomas de mayor tamaño al ingreso, ya que la mayoría de las hemorragias desarrollan su tamaño máximo en las primeras horas desde su instauración ^{75,76}. Por otra parte, en la mayoría de los pacientes en los que realizamos TC de control se observa un crecimiento del hematoma. Puesto que la realización de una TC de control no era mandatorio en nuestro estudio y quedaba a criterio del médico responsable, es posible que sólo se realizase en aquellos pacientes que experimentaban empeoramiento clínico, lo cual sesgaría la interpretación de los resultados referentes al CH. No obstante, no se demostró relación entre el INR a la llegada y el CH. El papel pronóstico de este crecimiento y su relación con el tratamiento para revertir la anticoagulación se discuten más adelante

El hecho de que no exista correlación entre el grado de anticoagulación y la gravedad clínica y radiológica de las hemorragias contribuye a cuestionar la utilidad de la normalización de la coagulación para mejorar la evolución de los pacientes que ya han sufrido una HIC-AVK.

A pesar de recibir todas las medidas terapéuticas disponibles y del manejo estandarizado en UI, una cuarta parte de nuestros pacientes sufre un deterioro significativo en las primeras 24 horas, y casi un tercio en la primera semana. Este porcentaje de deterioro clínico precoz, pese a ser elevado, es inferior al descrito en otras series que alcanzan hasta el 47%. ¹⁴. Esto podría estar en relación con la aplicación de cuidados en UI, pero también con el hecho de no incluir aquellos pacientes más graves.

La mortalidad global a los 3 meses (38%) es equiparable a la de la mayoría de los estudios publicados ^{14,21,76,168}, aunque en algunos se reportan cifras de mortalidad de hasta 67% ^{159, 164}.

En definitiva, estos datos confirman que las HIC-AVK asocian mal pronóstico y una mortalidad muy superior a la de las hemorragias de otra etiología ^{13,14,21,64,159,163,164}.

2. PAUTAS DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN LAS HIC-AVK

La mayoría de los pacientes en nuestro registro recibieron tratamiento para revertir la anticoagulación (83%), lo cual refleja la adhesión a las guías clínicas actualmente vigentes^{1,146,151}. También parece evidenciar la percepción intuitiva por parte de los médicos responsables del tratamiento, de que, de persistir la situación de anticoagulación, el sangrado podría permanecer activo dando lugar a CH y a deterioro clínico. Esto justifica que la decisión de tratar se relacione directamente con el grado de anticoagulación a la llegada (valor de INR basal) –de tal manera que a mayor INR mayor probabilidad de recibir tratamiento- e inversamente con el tamaño del hematoma -a mayor tamaño del hematoma menor probabilidad de ser tratado-. Esto posiblemente refleje la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico en pacientes con enfermedad grave, considerando poco probable que fueran a beneficiarse del tratamiento. Sin embargo, no observamos una relación entre la gravedad clínica cuantificada mediante la puntuación en la escala NIHSS y la decisión de tratar.

El estudio no preestablecía el uso de ninguno de los tratamientos disponibles para revertir la anticoagulación, de manera que la elección del fármaco fue realizada según el criterio del médico responsable. La pauta más frecuente fue la administración de CCP sólo, o bien CCP + vitamina K. Las guías terapéuticas no establecen cuál es la pauta óptima de tratamiento, aunque sí establecen que se debe suspender el anticoagulante y reponer los factores vitamina K dependientes, así como administrar vitamina K (recomendación de clase I, nivel de evidencia C)^{1,146,151}, y que el CCP tiene un efecto más rápido y asociado a menos efectos adversos^{14,167,216,225,226,241}. Otros trabajos muestran pautas de tratamiento semejantes a las recogidas en nuestro estudio¹⁶⁷. En nuestro registro no se produjeron complicaciones asociadas a los fármacos administrados.

El tratamiento no consiguió revertir la anticoagulación en el 39% de los casos (36% de los pacientes tratados con CCP), lo cual podría reflejar una dosificación insuficiente o bien la falta de administración concomitante de vitamina K asociada a los factores de coagulación. Si bien estos factores tienen una acción más rápida, también es menos duradera, porque su vida media en plasma podría ser menor a lo que tarda en

normalizarse su síntesis hepática, la cual se facilita mediante la suplementación de vitamina K.

La precocidad del tratamiento es de gran importancia para mejorar la evolución de los pacientes con ictus agudo de cualquier tipo y, por tanto, también en la hemorragia cerebral. Esto es cierto no sólo para la aplicación de tratamientos específicos, sino también en lo que se refiere a la instauración de las medidas generales dirigidas a mantener la homeostasis (cerebroprotección no farmacológica) ^{1,196}. En este sentido es muy llamativo en nuestro registro el retraso en la llegada al hospital. En la Comunidad de Madrid, donde se desarrolla este estudio, está protocolizado el manejo de los pacientes con ictus agudo (*Plan de atención a los pacientes con ictus en la Comunidad de Madrid*) y está implantado un sistema de código ictus muy eficaz, de tal manera que los pacientes con ictus agudo son trasladados por los servicios de urgencias extrahospitalarios a la UI de referencia con una demora que no debe superar las dos horas desde el inicio de los síntomas. En estas circunstancias, los retrasos observados sólo pueden ser explicados porque los pacientes no requiriesen la atención de los Servicios de Emergencias o bien porque éstos no reconociesen la necesidad de traslado como código ictus. Esto último puede ocurrir por tratarse de pacientes con patologías concomitantes o por el mismo hecho de estar anticoagulados, ya que la hemorragia tiende a ser considerada como menos urgente que la isquemia cerebral o menos subsidiaria de tratamiento; además, en algunos casos de ictus isquémico, la anticoagulación podría suponer una contraindicación para la aplicación de tratamientos de reperfusión. Es por tanto necesario incidir en la educación a la población y en la información a los médicos implicados en la atención urgente para que cualquier paciente con ictus sea trasladado lo antes posible a un hospital.

Este retraso en la llegada al hospital dio lugar a importantes demoras en el diagnóstico y especialmente en la administración de los tratamientos (una media de 12 horas desde el inicio de los síntomas). Como se muestra en los resultados, los procedimientos intrahospitalarios fueron realizados con premura, como corresponde a hospitales con UI y guardia de Neurología en los que está implantado el código ictus intrahospitalario. A pesar de esto, debemos mencionar el importante retraso hasta la determinación de los parámetros de coagulación y en concreto el INR, que, probablemente, está en relación con el retraso en la obtención del resultado y no en la extracción de la analítica. La determinación del INR en una gota de sangre capilar

mediante tiras reactivas es más rápida que el análisis de coagulación en laboratorio y tiene una alta fiabilidad, por lo que disponer de estos dispositivos en los SU sería muy útil en el manejo de estos pacientes.

Muy pocos pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, solamente aquéllos con componente intraventricular o subaracnoideo o con importante efecto de masa. El tratamiento quirúrgico no ha demostrado ser útil para mejorar la evolución de los pacientes con hemorragia cerebral, salvo en casos muy seleccionados, por lo que no se recomienda en el manejo general de estos pacientes ^{11,151}. Si bien no recogimos específicamente los criterios que llevaron a la decisión de tratamiento quirúrgico, posiblemente el pequeño número de intervenciones realizadas refleje estas recomendaciones.

3. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO EN LA EVOLUCIÓN

Aunque las guías terapéuticas recomiendan la reposición de factores vitamina K dependientes, así como la administración de vitamina K para normalizar los parámetros de coagulación en pacientes con HIC-AVK, en función de la hipótesis de que con ello se evitará la progresión de la hemorragia y el deterioro clínico secundario, no se ha demostrado que esto se traduzca en menor crecimiento del hematoma ni en mejor pronóstico ^{1,146,151,307}. Nuestro trabajo muestra que el tratamiento no se asocia a mejor evolución de los pacientes ni a menor probabilidad de crecimiento del hematoma, si bien estos datos deben ser considerados con cautela, porque pocos pacientes tienen TC craneal de control y porque la mayoría de los pacientes fueron tratados y pocos quedaron sin tratamiento para revertir la anticoagulación, lo cual resta potencia a la comparación entre los grupos. No obstante, considerando que los pacientes no tratados fueron aquéllos con cifras de INR más bajas y hematomas de mayor tamaño, hipotéticamente estos pacientes serían los que menos probabilidad tendrían de beneficiarse de la reversión de la anticoagulación, y, por tanto, del tratamiento; esto podría haber favorecido la demostración de diferencias en la evolución a favor de los tratados, de ser el tratamiento efectivo. El pequeño número de pacientes de la muestra no nos permite realizar análisis por subgrupos de tratamiento para comprobar si alguno

de los fármacos utilizados es más eficaz que otro. Trabajos previos no demuestran diferencias significativas según el tratamiento administrado^{14, 167}.

Como hemos mencionado previamente, hasta en el 39% de los pacientes tratados no se consiguió revertir la anticoagulación. Para evitar que esto pudiese estar enmascarando un posible efecto beneficioso del tratamiento y para evaluar precisamente el efecto del objetivo fundamental del mismo, esto es, la normalización de los parámetros de la coagulación, analizamos las diferencias en la evolución de nuestros pacientes en función de la normalización o no del INR. No encontramos diferencias en el cambio del tamaño del hematoma ni en ninguno de los parámetros clínicos de evolución entre los pacientes en los que se normalizó el INR ni en los que no. La normalización de los parámetros de coagulación no se asoció a una mejor evolución tras el ajuste por la gravedad clínica o el volumen de la hemorragia al inicio. Esto está en consonancia con trabajos previos, algunos de ellos con mayor número de pacientes que el nuestro, que muestran que, si bien los fármacos administrados consiguen una normalización rápida del INR, esto no mejora el pronóstico en términos de mortalidad y evolución funcional^{14, 168, 295}. Sólo hay un estudio que describe mejor evolución de los pacientes tratados²⁹⁴.

El hecho de que muchas de las HIC tienen lugar con un INR en rango terapéutico y, además, que el INR basal no se correlaciona con el tamaño del hematoma ni con la gravedad clínica, mientras que éstos sí están correlacionados entre sí, podría explicar, en parte, por qué el tratamiento encaminado a revertir la anticoagulación no influya en la evolución de estos pacientes.

Ya hemos referido que la precocidad en la aplicación de los tratamientos es fundamental para mejorar la evolución de los pacientes con ictus, y es posible que la demora con la que se tratan nuestros pacientes pudiese ser responsable de la falta de eficacia del tratamiento. No hay suficientes datos al respecto, por lo que las guías terapéuticas no establecen una ventana de oportunidad o ventana terapéutica para la reversión de la anticoagulación en las HIC-AVK. Nuestro trabajo no muestra una relación entre el tiempo transcurrido hasta la normalización del INR y la evolución de los pacientes. Si tenemos en cuenta que el mayor riesgo de crecimiento de las HIC-AVK se produce en las primeras horas⁷⁶, resulta lógico pensar que una de las claves de

la eficacia del tratamiento farmacológico fuese la precocidad en la administración del mismo ^{167,296,303}. Sin embargo, sería necesario demostrar que el CH es responsable del deterioro clínico, aspecto que no está aclarado, y que la reversión precoz de la anticoagulación evita este crecimiento, lo cual tampoco se ha demostrado ^{76,168}. Nuestro trabajo tampoco encuentra relación entre el retraso hasta la normalización del INR y la evolución.

De la misma manera que en el ictus isquémico la trombólisis farmacológica sólo demostró su eficacia cuando se administraba muy precozmente, sería necesario evaluar el efecto del tratamiento aplicado en las primeras horas tras la aparición de la HIC-AVK.

Se han descrito eventos trombóticos arteriales y venosos como complicación de la reversión de la anticoagulación en los pacientes con HIC-AVK ^{18,75,220,229,232,295}. Además, estos pacientes tienen más riesgo de tromboembolismo en general, lo que puede complicar el tratamiento y el tiempo durante el que se puede mantener la normalización del INR después de la fase aguda ⁵. En nuestra serie no se han descrito este tipo de efectos adversos, aunque es posible que no se hayan detectado eventos subclínicos. De todas formas, las posibles complicaciones trombóticas no parecen influir en la mortalidad asociada a estos procesos ³⁰⁴.

4. FACTORES PRONÓSTICOS

Los pacientes que sufrieron deterioro significativo en la fase aguda, así como los que fallecieron y los que tuvieron peor evolución funcional a los tres meses presentaban mayor gravedad clínica al inicio -medida mediante la escala NIHSS- con afectación del nivel de conciencia, niveles más elevados de glucemia basal y hematomas de mayor tamaño con desplazamiento de línea media. Los que se deterioraron en las primeras horas y los fallecidos experimentaron, además, mayor crecimiento del hematoma. No hubo diferencias en cuanto a otras características clínicas como la prevalencia de factores de riesgo, la PA en la fase aguda, el INR basal o su normalización de la coagulación entre grupos según la evolución.

Nuestro estudio muestra que la gravedad de la hemorragia es el principal factor determinante del pronóstico, de tal manera que las hemorragias más grandes y con mayor repercusión clínica son las que se asocian a peor evolución, con independencia del resto de las variables estudiadas y, lo que es más importante, independientemente del grado de anticoagulación a la llegada, de su normalización y del retraso hasta la misma. Nuestros datos sugieren, como se ha mencionado, que la aplicación del tratamiento para revertir la anticoagulación no modifica el pronóstico de los pacientes.

La relación entre el **tamaño y la gravedad clínica de la hemorragia**, claramente relacionados entre sí en nuestro estudio, y la probabilidad de deterioro neurológico precoz y muerte coincide con lo establecido en estudios previos^{14,168}.

El **crecimiento del hematoma (CH)** se ha identificado como un factor de mal pronóstico en las HIC espontáneas⁷⁵ y, considerando que en las HIC-AVK el sangrado puede ser más prolongado debido a la anticoagulación⁷⁶, se ha hipotetizado que en estos pacientes el CH sería el principal factor pronóstico susceptible de ser modificado normalizando los parámetros de coagulación^{15,76}. Trabajos previos no confirman el papel pronóstico del CH tras ajustar por otros factores^{14,168}. En nuestra muestra, el CH sí se asoció a mayor probabilidad de muerte aunque, como ya se ha expuesto, este resultado puede estar sesgado por el hecho de que posiblemente sólo se hiciera TC de control a los individuos que experimentaron deterioro clínico, lo que podría magnificar tanto la frecuencia de crecimiento de la hemorragia como su efecto sobre la evolución. Por tanto, consideramos que nuestro estudio no permite confirmar o desmentir el papel del CH como factor pronóstico. Tampoco pudimos demostrar una relación entre el valor de INR basal o su normalización y el CH, lo que coincide con lo reportado en estudios anteriores^{76,168}.

El papel del **edema perihemorrágico (EPH)** como factor pronóstico en las HIC-AVK ha sido muy discutido en la literatura^{80,168}. Nuestros datos no muestran diferencias en el tamaño del edema en la TC basal según la evolución, pero sí mayor probabilidad de muerte en pacientes con mayor volumen del edema en la TC de control, aunque, por las mismas razones explicadas en cuanto al CH, no podemos establecer con certeza su papel pronóstico en las HIC-AVK.

Observamos mayor probabilidad de muerte y menor de independencia en relación con **mayor glucemia basal**. Aunque algunos autores describen un efecto deletéreo de la hiperglucemia al ingreso en los pacientes con hemorragia cerebral ³⁸¹, no existen resultados homogéneos en los estudios existentes ^{76,168}. En nuestra serie la glucemia basal pierde significación como factor pronóstico en el análisis multivariante, por lo que no podemos descartar que los resultados descritos estén poniendo de manifiesto una mayor elevación de la glucemia en pacientes más gravemente afectados con mayor daño cerebral y no un efecto deletéreo propiamente dicho de la hiperglucemia. Además, no se recogieron las cifras de glucemia a lo largo de la evolución, por lo que, con nuestros datos, no podemos establecer claramente el significado pronóstico de la glucemia en las HIC-AVK.

Aunque cabría esperar que **cifras elevadas de Presión Arterial (PA)** al ingreso se asocien con mal pronóstico en pacientes con HIC-AVK, este hecho no ha sido demostrado ^{14,160,167,168,182}. Nuestros resultados tampoco muestran diferencias en la PA basal entre los pacientes según la evolución. La PA fue monitorizada durante la fase aguda en las UI y manejada según las recomendaciones vigentes ^{1,146,151}, y tampoco observamos diferencias en las cifras tensionales en este periodo, según la evolución.

Ya hemos mencionado que el **grado de alteración de la coagulación (INR)** al ingreso no fue un factor determinante de la gravedad clínica ni de la magnitud del hematoma en nuestra serie, ni tampoco del crecimiento del sangrado y, en contra de lo que intuitivamente cabría esperar, pero de acuerdo con otros datos procedentes de la literatura ⁷⁶, no fue identificado como factor pronóstico.

Otros factores de riesgo de sangrado asociados a mal pronóstico en las HIC espontáneas, como son la HTA mal controlada, la existencia de leucoencefalopatía vascular o la angiopatía amiloide, entre otros ^{11,16,25,96}, también podrían ser factores pronósticos en las HIC-AVK, por lo que el tratamiento óptimo debería incidir sobre ellos. En nuestra serie estos aspectos no fueron recogidos.

Tras ajustar para todas las covariables con posible influencia en el pronóstico (tamaño de la hemorragia, presencia de HIV, INR basal, glucemia al ingreso, el hecho de haber recibido o no tratamiento y la normalización o no del INR), tan sólo la

gravedad clínica al ingreso medida con la escala NIHSS permaneció como factor pronóstico independiente de mortalidad, evolución funcional favorable (mRS 0-2) y recuperación neurológica (NIHSS 0-1) a los 3 meses, siendo la puntuación ≥ 10 en la escala NIHSS al ingreso el punto de corte que predice, con mayor sensibilidad y especificidad, un pronóstico desfavorable. Estos resultados coinciden con los descritos previamente en la literatura, que identifican como únicos factores pronósticos independientes en las HIC-AVK aquéllos que hacen referencia a la gravedad inicial del sangrado, como el tamaño del hematoma y la menor puntuación en la GCS^{14,168}. En nuestra serie, el volumen del hematoma perdió significación como factor pronóstico en el análisis multivariante, pero, al igual que la disminución del nivel de conciencia, se correlacionó con la puntuación en la escala NIHSS. Desgraciadamente, como hemos mencionado, nuestro estudio no tiene potencia suficiente para determinar el valor pronóstico del crecimiento del hematoma.

Nuestros resultados sugieren, por tanto, que una vez ocurrida la HIC-AVK la evolución depende fundamentalmente de la gravedad de la hemorragia, y que la normalización del INR mediante fármacos dirigidos a reponer los factores de coagulación inhibidos por el AVK no es suficiente para modificar el pronóstico, determinado por dicha gravedad inicial.

Como hemos ido describiendo, las principales limitaciones de nuestro estudio vienen determinadas por el modesto tamaño muestral -a pesar de ser una de las series más largas publicadas-, por el hecho de que la mayor parte de los pacientes fuesen tratados y por que sólo en la mitad de la muestra se realizase TC craneal de control. Además, en la mayoría de los pacientes los tratamientos se aplicaron demasiado tarde.

Estas limitaciones dificultan el análisis de la eficacia del tratamiento por subgrupos, estratificados según la gravedad clínica inicial y el INR al ingreso, así como la evaluación fiable del papel pronóstico del CH y de su posible modificación con la normalización del INR. Por último, no podemos descartar que una aplicación más temprana del tratamiento sí pudiese asociarse a un mejor pronóstico. Sería necesario un ensayo clínico suficientemente grande para definir si la reversión rápida de la anticoagulación podría beneficiar subgrupos concretos de pacientes, como podrían ser

los que presentan cifras más elevadas de INR basal (>4), o bien aquéllos con hematomas de menor tamaño y con repercusión clínica moderada (NIHSS <10) -como se ha descrito para los hematomas espontáneos tratados con factor VII²³²-, así como para establecer la ventana de oportunidad terapéutica.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Las hemorragias cerebrales relacionadas con el tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de vitamina K son entidades graves que asocian una elevada mortalidad y dependencia. La gravedad clínica inicial es independiente del grado de anticoagulación (INR) y se relaciona fundamentalmente con el volumen del hematoma.
2. La mayoría de los pacientes en nuestro medio reciben tratamiento farmacológico para revertir la anticoagulación. El tratamiento más frecuentemente aplicado es concentrado de factores vitamina K dependientes asociado o no a suplementos de vitamina K. La decisión de tratar parece estar determinada por el valor alto de INR a la llegada y por el tamaño del hematoma, de manera que se desestima en los más voluminosos.
3. El único factor predictor independiente de deterioro neurológico precoz, mortalidad, independencia funcional y recuperación neurológica a los 3 meses identificado en nuestro estudio es la gravedad clínica al ingreso medida por la escala NIHSS, siendo la puntuación ≥ 10 el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para establecer un pronóstico desfavorable.
4. No hemos encontrado diferencias en la evolución de los pacientes en relación con el tratamiento ni con la normalización del INR, lo cual sugiere la falta de eficacia de la reversión de la anticoagulación. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra de este estudio impide evaluar su efecto sobre el crecimiento del hematoma e identificar subgrupos de pacientes que sí podrían beneficiarse de los tratamientos, como podrían ser aquéllos con menor tiempo de evolución, INR más elevado o hemorragias de tamaño y gravedad clínica moderados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo M.M, López Fernández J.C, Martí-Fábregas J, Nombela F, Simal P, Castillo J. Por el Comité as hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología* 2013; 28(4):236-49.
2. Jüttler E, Steiner T. Treatment and prevention of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison of EUSI and AHA/ASA recommendations. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2007; 7 (10), 1401-1416.
3. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration. Stroke* 1997;28:491– 499.
4. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(19), 1450–1460.
5. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with anticoagulant therapy: Current Practices and Unresolved Questions. *Stroke* 2006, 37: 256-262.
6. Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo J, en nombre de los investigadores del registro EPICES. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: resultados del registro EPICES (I). *Rev. Neurol* 2012; 54: 385-393.
7. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34(8), 2060–2065.
8. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, Moomaw CJ, Schneider A, Kissela B, Kleindorfer D, Broderick JP. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:934–937.
9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults; national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285:2370–5.
10. Robert-Ebadi E, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging* 2009; 4:165–77.
11. Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, Rafanelli D, Liumbruno G, Koumpouros N, Landini G, Pampana A, Cappelli R, Poli D, Prisco D. The practical

- management of intracerebral hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Intern Journ Stroke* 2011; 6: 228-240.
12. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increased incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68 (2): 116-121.
 13. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC et al. Intracerebral haematomas during anticoagulant treatment. *Stroke* 1990;21(5):726–30.
 14. Sjöblom L, Hårdemark HG, Lindgreen A et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001;32 (11):2567–74.
 15. Appelboom R, Thomas EO. Warfarin and intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 2009; 23, 1-9.
 16. Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2012; 259(2):212-24.
 17. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:893–900.
 18. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:82–92.
 19. Ansell J, Hirsch J, American College of Chest Physicians et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:160S–98S.
 20. Punthakee X, Doobay J, Anand SS. Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thromb Res* 2002; 108: 31.
 21. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004; 164: 880.
 22. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. The increasing burden of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 623.
 23. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology* 2008; 71: 1084.
 24. Hart RG, Boop BS, Anderson DC . Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 26(8):1471–1477.

25. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA . Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36(7):1588–1593.
26. Gámez-Outes A, et al. Discovery of anticuagulant drugs: a historical perspective. *Current Drug Discovery Technologies* 2012; 9(2): 83-104.
27. Alfaro J, Torres C. Terapia óptima con anticoagulantes orales: acenocumarol o warfarina. *Cardiología Clínica* 2008; 24(1): 5-8.
28. Freedman MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:196.
29. Oliva Berini, E., P. Galan Alvarez, and A.M. Pacheco Onrubia, Comparison of quality and hemorrhagic risk of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus warfarin. *Med Clin (Barc)* 2008; 131(3): 96-7.
30. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
31. Carreiro Zikria J, Ansell J. Oral anticoagulation with factor Xa and thrombin inhibitors: on the threshold of change. *Curr Opin Hematol.* 2009;16:1-10.
32. Ansell J. Warfarin versus New Agents: interpreting the data. *Hematology* 2010; 221-228.
33. Patel M, Mahaffey K, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W, Breithardt G, Halperin J, Hankey G, Piccini J, Becker R, Nessel C, Paolini J, Berkowitz S, Fox K, Califf R and the ROCKET AF Steering Committee, “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation”. *N Engl J Med* 2011;365: 883-891.
34. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, et al for the AVERROES Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes R, Hylek R, Hanna M, Al-Khalidi H, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit C, Diaz R, Easton D, Ezekowitz J, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh B, Golitsyn S, Goto S, et al for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
36. Jacobs LG. Warfarin Pharmacology, Clinical Management and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. *Cardiol Clin* 2008; 26:157-167.

37. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56. [Erratum, *Lancet* 2007;370:2004.]
38. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. Subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(11):2178-85.
39. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24:1.
40. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100:1419.
41. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
42. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
43. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-2786.
44. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-1680.
45. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499- 510.
46. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor X_a inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2368.
47. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361:594.

48. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375:807.
49. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363:2487.
50. Lip GY, Larsen TB, Skoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(8): 738-746.
51. Anticoagulación oral con warfarina: <http://telesalud.ucaldas.edu.co/rmc/articulos/v14e1a3.htm> (acceso el 12/12/2008)
52. Buller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):401 S–428S.
53. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):429S–56S.
54. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):457S–82S.
55. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1095–1106.
56. Jonsson AK, Spigset O, Jacobsson I, Hagg S. Cerebral haemorrhage induced by warfarin: the influence of drug–drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(3):309–315.
57. <http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-warfarin> (acceso el 16/1/2012).
58. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31:326.
59. Weitz JI. Antithrombotic Drugs. Chapter 137. Part VIII Hemostasis and Thrombosis. *Hoffman Hematology*. P: 2067-82.

60. <http://www.uptodate.com/contents/anticoagulants-other-than-heparin-and-warfarin> (acceso el 25/7/2012)
61. Goodnough LT, Shander A. How I treat warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage. *Blood* 2011; 117:6091-6099.
62. Cavallini A, Fanucchi S, Persico A. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci* 2008; 29:S266-S268.
63. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119:108S–21S.
64. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120:700.
65. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2006; 5(1):53–63.
66. Herweh C, Jüttler E; Schellinger PD, Klotz E, Jenetzky E, Orakcioglu B, Sartor K, Schramm P. Evidence Against a Perihemorrhagic Penumbra Provided by Perfusion Computed Tomography. *Stroke* 2007;38:2941-2947.
67. Schellinger PD, Fiebich JB, Hoffmann K, et al. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? *Stroke* 2003;34: 1674–79.
68. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khouri J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1–5
69. Silva Y, Leira R, Tejada J, Lainez JM, Castillo J, Dávalos A. and by the Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Molecular Signatures of Vascular Injury Are Associated With Early Growth of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2005;36:86-91.
70. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 224–29.
71. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 1996; 27: 1783–87.
72. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1160–66.
73. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al, and the INTERACT Investigators. Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial

- (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391–99.
74. Balami JS, Buchan Alastair M. Complications of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2012; 11: 101–18.
75. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al, and the Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175–81.
76. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63:1059–1064.
77. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography “spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1257–62.
78. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. *Stroke* 2010; 41: 54–60.
79. Demchuk AM, Dowlathshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Silva Blas Y, Dzialowski I, et al. Prediction of hematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2012;11:307-314.
80. Arima H, Wang JG, Huang Y, et al, and the INTERACT Investigators. Significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the INTERACT trial. *Neurology* 2009; 73: 1963–68.
81. Venkatasubramanian C, Mlynash M, Finley-Caulfield A, et al. Natural history of perihematomal edema after intracerebral hemorrhage measured by serial magnetic resonance imaging. *Stroke* 2011; 42: 73–80.
82. Hua Y, Keep RF, Hoff JT, Xi G. Brain injury after intracerebral hemorrhage: the role of thrombin and iron. *Stroke* 2007; 38(2 Suppl):759–762.
83. Lee KR, Betz AL, Keep RF, Chenevert TL, Kim S, Hoff JT. Intracerebral infusion of thrombin as a cause of brain edema. *J Neurosurg* 1995; 83(6):1045–1050
84. Lee KR, Colon GP, Betz AL, Keep RF, Kim S, Hoff JT. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg* 1996;84(1):91–96.
85. Kitaoka T, Hua Y, Xi G, Hoff JT, Keep RF. Delayed argatroban treatment reduces edema in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002; 33(12):3012–3018.

86. Xi G, Reiser G, Keep RF. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? *J Neurochem* 2003;84(1):3–9.
87. Gong Y, Xi G, Keep R, Hoff J, Hua Y. Complement inhibition attenuates brain edema and neurological deficits induced by thrombin. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;95(suppl):389-392.
88. Hua Y, Wu J, Keep R, Nakamura T, Hoff J, Xi G. Tumor necrosis factor-alpha increases in the brain following intracerebral hemorrhage and thrombin stimulation. *Neurosurgery* 2006;58:542-550.
89. Xi G, Hua Y, Bhasin RR, Ennis SR, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage. Effects of extravasated red blood cells on blood flow and blood-brain barrier integrity. *Stroke* 2001;32:2932–2938.
90. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations and potential clinical implications. *Neurology* 2006; 66:165.
91. Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 2006; 37:550.
92. Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2010;41(10 suppl 1):S103-6.
93. Ramírez-Moreno JM, Gaspar-García E, Gómez-Baquero MJ. Microsangrados cerebrales múltiples en paciente con hipertensión mal controlada. Un nuevo marcador de vasculopatía hipertensiva. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2011; 28(3):108-111.
94. <http://www.uptodate.com/contents/risk-of-intracerebral-hemorrhage-in-patients-treated-with-warfarin> (acceso el 9/12/2011)
95. Hart RG. What causes intracerebral hemorrhage during warfarin therapy? *Neurology* 2000;55:907–908.
96. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl): 257S–298S.
97. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral–anticoagulant-related intracranial hemorrhages. *Q J Med*. 2000;93: 513–521
98. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage

- among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004;141:745–752.
99. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(8):1231-6.
100. PROGRESS Collaborative Group: Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033– 1041.
101. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55:947.
102. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17:573–578.
103. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 1999;53:1319–1327.
104. Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small Chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1999; 30: 1637-1642.
105. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2* weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:637-42.
106. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Impact of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and stroke mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019–1026.
107. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008;179:235–244.
108. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N,

- Go AS. Should Patient Characteristics Influence Target Anticoagulation Intensity for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation? The ATRIA Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2:297.
109. Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, Segura T, Tejada J, Lago A, Díez-Tejedor E. Por el Comité *ad hoc* del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preentivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología* 2014;29(3): 168-83.
110. Jeffrey RL, Gordon DH, Sivasubramaniam R, Chapman A. Warfarin related intracranial haemorrhage: a case-controlled study on anticoagulation monitoring prior to spontaneous subdural or intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosc* 2009; 16:882–5.
111. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use an major bleeding events in elderly fibrillation patients. *Stroke* 2004; 35:2362.
112. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165:784.
113. Cordonnier C. Brain microbleeds. *Prac Neurol*. 2010; 10:94-100.
114. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Sal- man RA, Warach S, et al., for the Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8:165—74.
115. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009; 72(2):171-176.
116. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H et al. Antitrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010; 41:1222–8.
117. Jiménez I, Agulla J, Pouso M, Sabucedo M, Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Brea D, Blanco M, Leira R, Castillo J. Deterioro cognitivo asociado a la leucoaraiosis: fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Rev Neurol* 2008; 47:536-44.
118. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity

- of age-related white matter changes. The LADIS (leukoaraiosis and disability in the elderly) study. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 315-22.
119. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, Hylek EM, Greenberg SM. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:193–197.
 120. Naka H, Nomura E, Takahashi T, Wakabayashi S, Mimori Y, Kajikawa H, Kohriyama T, Matsumoto M. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. *AJNR* 2006; 27(4):830–835.
 121. Eckman MH, Wong LK, Soo YO, Lam W, Yang SR, Greenberg SM, Rosand J. Patient-specific decision-making for warfarin therapy in nonvalvular atrial fibrillation: how will screening with genetics and imaging help? *Stroke* 2008; 39(12):3308–3315.
 122. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Pancioli AM, Jauch EC, Menon AG, Deka R, Carrozzella JA, Moomaw CJ, Fontaine RN, Broderick JP. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke* 2002; 33(5):1190–1195.
 123. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter- population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16:101.
 124. Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY, et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* 2008; 112:1022.
 125. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353(9154):717–719.
 126. Hermida J, zarza J, Alberca I, et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocumarol. *Blood* 2002; 99:4237.
 127. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, Limdi NA, Page D, Roden DM, Wagner MJ, Caldwell MD, Johnson JA. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;

- 360(8):753–764.
128. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008; 111:4106.
 129. Pérez-Andreu V, Roldán V, Antón AI, et al. Pharmacogenetic relevance of CYP4F2 V433M polymorphism on acenocumarol therapy. *Blood* 2009; 113:4977.
 130. Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. *Blood* 2010; 115:3827.
 131. Montes R, Ruiz de Gaona E, Martínez-González MA, Alberca I, Hermida J. The c.-1639G > A polymorphism of the VKORC1 gene is a major determinant of the response to acenocoumarol in anticoagulated patients. *Br J Haematol* 2006; 133:183.
 132. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye- Anderson A, Kim RB, Roden DM, Stein CM. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358(10):999–1008.
 133. Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:309.
 134. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105(2):91–99
 135. Kuijler PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159(5):457–460.
 136. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130(5):1390–1396.
 137. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151:713–9.
 138. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal

- M, Ho- hloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19):2369–2429.
139. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138(5):1093-100.
140. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Weeke P, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(8):1460-7.
141. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, Turan TN, Wood KA. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation : A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43(12):3442-53.
142. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864 –2870.
143. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-272.
144. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-Vasc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2011; 124(2): 111-4.
145. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al, and the American Heart Association, and the American Stroke Association Stroke Council, and the High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes

- in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38: 2001–23.
146. Recommendations for the Management of Intracranial Hemorrhage- Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:294-316.
 147. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20: 864 – 870.
 148. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81– 84.
 149. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002; 43: 1175–80.
 150. De Reuck J, Hemelsoet D, Van Maele G. Seizures and epilepsy in patients with a spontaneous intracerebral haematoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 501–04.
 151. Morgenstern L.B, Hemphill III J.C, Anderson C, Becker K, Broderick J.P, Connolly E.S, Jr, Greenberg S.M, Huang J.N, Macdonald R.L, Messé S.R, Mitchell P.H, Selim M, Tamargo R.J. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41:2108-2129.
 152. Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 2004;62:1848–1849.
 153. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rothert J, Hacke W, Sartor K; Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004;35: 502–506.
 154. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369:293–298.
 155. Parizel PM, Makkat S, Van Miert E, Van Goethem JW, van den Hauwe L, De

- Schepper AM: Intracranial haemorrhage: principles of CT and MR interpretation. *Eur.Radiol.* 2001; 11: 1770-1783.
156. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009; 40(6):2068–2072.
157. Counsell C, Boonyakarnkul S, Dennis M, et al. Primary intracerebral haemorrhage in the Oxfordshire Community Stroke Project: prognosis. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 26–34.
158. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Schneider A, Broderick JP, Woo D. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66(8):1182–1186
159. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39(11):2993–2996.
160. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke* 2009; 40: 394–99.
161. Zia E, Engström G, Svensson PJ, Norrving B, Pessah-Rasmussen H. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3567–73.
162. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167–76.
163. Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost.* 2003;89:278–283.
164. Flaherty ML, Adeoye O, Sekar P, Haverbusch M, Moomaw CJ, Tao H, et al. The challenge of designing a treatment trial for warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009;40:1738-1742.
165. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987-993.
166. Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J.

- Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology* 2004; 63(3):461–467.
167. Huttner H.B, Schellinger P.D, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, Mueller S, Meyding-Lamade U, Strobl R, Mansmann U, Schwab S, Steiner T. Hematoma Growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006; 37: 1465-1470.
168. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, Manno EM, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008; 65 (10):1320-1325.
169. <http://uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-prognosis-and-treatment> (acceso el 16/1/2012)
170. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27: 617–21.
171. Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD, and the STICH Investigators. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2006; 96: 65–8.
172. Steiner T, Diringner MN, Schneider D, et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery* 2006; 59: 767–73.
173. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, et al. Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology* 2008; 70: 848–52.
174. Hallevi H, Dar NS, Barreto AD, et al. The IVH score: a novel tool for estimating intraventricular hemorrhage volume: clinical and research implications. *Crit Care Med* 2009; 37: 969–74, e1.
175. Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Piñeiro S, Pagola J, Hernandez-Guillamon M, Ibarra B, Romero F, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Molina CA. Ultraearly hematoma growth predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2011;77(17):1599-604.
176. Broderick JP, Diringner MN, Hill MD, et al, and the Recombinant Activated

- Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke* 2007; 38: 1072–75.
177. Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, et al. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 2636–41.
178. Levine JM, Snider R, Finkelstein D et al. Early edema in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2007; 7:58–63.
179. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43: 18–24.
180. Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation* 2008; 118: 176–87.
181. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004; 35: 1364–67.
182. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode M.K, Hillbom M. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke* 2011; 42:2431-2435.
183. Passero S, Ciacci G, Ulivelli M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003;61:1351–1356.
184. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2007; 255: 90–94.
185. Stead LG, Jain A, Bellolio MF, et al. Emergency Department hyperglycemia as a predictor of early mortality and worse functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010; 13: 67–74.
186. Song E-C, Chu K, Jeong S-W, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematoma cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34:2215–2220.
187. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, et al; ATACH Investigators. Association of serum glucose concentrations during acute hospitalization with hematoma expansion, perihematoma edema, and three month outcome among patients with intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011; 15(3):428-35.

188. Schwarz S, Häfner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000; 54: 354–61.
189. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008; 39: 3029–35.
190. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, et al, and the PAIS Investigators. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 434–40.
191. Rincon F, Mayer SA. Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care* 2008; 12: 237.
192. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003; 60:1441-46.
193. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008; 49: 974–81.
194. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–22.
195. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg.* 2009;110:403– 410.
196. Fuentes B, Díez-Tejedor E. The advantages of a Stroke unit in the treatment of intracerebral hemorrhage. *Rev. Neurol.* 2000; 31(2):171-4.
197. Diringner MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 2001;29:635—40.
198. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic Stroke. *Stroke* 2007;38(5):1655-1711.
199. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
200. Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al, and the INTERACT Investigators.

- Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke* 2010; 41: 307–12.
201. Qureshi AI, Tariq N, Divani AA, et al, and the Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2010; 38: 637–48.
202. Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, et al. A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med* 2005; 20:34.
203. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol* 2010; 67:570.
204. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2355-65.
205. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke* 2009;40:562-8.
206. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, Ostapkovich ND, Levine JM, Le Roux P, Mayer SA. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med*. 2008;36:3233–3238.
207. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–1297.
208. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin

- inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103(6):1116–1127.
209. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573–1579.
210. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:259–268.
211. Ozgonenel B, O'Malley B, Krishen P, Eisenbrey AB. Warfarin reversal emerging as the major indication for fresh frozen plasma use at a tertiary care hospital. *Am J Hematol* 2007; 82:1091–4.
212. Hellstern P, Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim BG. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res*. 2002;107 (Suppl 1):S53–S57.
213. Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010;50(6):1227-1239.
214. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010;50(6):1370-1383.
215. Velati C, Romano` L, Fomiatti L, Baruffi L, Zanetti AR, SIMTI Research Group. Impact of nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus on the safety of blood supply in Italy: a 6-year survey. *Transfusion* 2008; 48:2205–13.
216. Makris M, Greaves M, Phillips WS et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77(3):477–80.
217. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116(3):619–24.
218. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD et al. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):967–70.

219. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H et al. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005;115(6):455–9.
220. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex[®]) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007;121:9–16.
221. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex[®] P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost* 2008;6:622–31.
222. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS et al. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006;118:313–20.
223. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res.* 2002; 108:25-30.
224. Kohler M, Hellstern P, Lechler E, Uberfuhr P, Muller-Berghaus G. Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost.* 1998;80: 399 – 402.
225. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972-977.
226. Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;45:1113-1118.
227. Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. *J Neurol.* 2000;247:209-214.
228. Bershady EM, Suarez JJ. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy- related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocrit Care* 2010;12(3):403-413.
229. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex[®]) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2004;113(6):371-378.

230. Logan A, Goodnough L. Recombinant factor VIIa: an assessment of evidence regarding its efficacy and safety in the off-label setting. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:153-159.
231. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis SM, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358:2127–2137.
232. Mayer SA, Davis SM, Stolnick BE, Brun NC, Begtrup K, Broderick JP, Diringer MN, Steiner T; FAST Trial Investigators. Can a subset on intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? *Stroke* 2009;40:833-840.
233. Erhardtsen E, Nony P, Dechavanne M, French P, Boissel JP, Hedner U. The effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven[®]) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an International Normalized Ratio above 2.0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:741–748.
234. Sorensen B, Johansen P, Nielsen GL, Sorensen JC, Ingerslev J. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:469-477.
235. Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(12):1495-1500.
236. Brody DL, Aiyagari V, Shackelford AM, Diringer MN. Use of recombinant factor VIIa in patients with warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005;2:263-267.
237. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, Scalea TM, Hess JR. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth*. 2008;20(4): 276-279.
238. O’Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;295(3):293-298.
239. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1791-

- 1800.
240. Tanaka KA, Szlam F, Dickneite G, Levy JH. Effects of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII on vitamin K antagonist induced anticoagulation. *Throm Res*. 2008; 122(1):117-23.
241. Lessinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrate in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Haematol* 2008;83(2):137–43.
242. Ansell J, Hirsch J, Dalen J et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119:22S–38S.
243. Baker RI, Couglin PB, Gallus AS et al. Warfarin Reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of thrombosis and haemostasis. *Med J Aust* 2004;181: 492–7.
244. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;54: 1132–9.
245. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br J Haematol* 2006;132(3):277–85.
246. Zuccarello M, Brott T, Derex L, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke* 1999; **30**: 1833–39.
247. Murthy JM, Chowdary GV, Murthy TV, Bhasha PS, Naryanan TJ. Decompressive craniectomy with clot evacuation in large hemispheric hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005; 2: 258–62.
248. Ramnarayan R, Anto D, Anilkumar TV, Nayar R. Decompressive hemicraniectomy in large putaminal hematomas: an Indian experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 1–10.
249. Morgan T, Zuccarello M, Nrayan R, et al. Preliminary findings of the Minimally Invasive Surgery plus rtPA for Intracerebral Haemorrhage Evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2008; 105: 147–51.
250. Sun H, Liu H, Li D, Liu L, Yang J, Wang W. An effective treatment for cerebral hemorrhage: minimally invasive craniopuncture combined with urokinase infusion therapy. *Neurol Res* 2010; 32: 371–77.
251. Barlas O, Karadereler S, Bahar S, et al. Image-guided keyhole evacuation of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg*

- 2009; 52: 62–68.
252. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-warfarin-associated-intracerebral-hemorrhages> (acceso el 9/12/2011).
253. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al, and the STICH investigators. 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.
254. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for Primary Supratentorial Intracerebral Haemorrhage (Review) in: *The Cochrane Library* 2009 Issue 1, Chichester. UK: John Wiley & Sons Ltd.
255. Morgenstern LB, Demchuk AM, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 56:1294–9.
256. Naidech AM, Garg RK, Liebling S, et al. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3810–15.
257. Messé SR, Sansing LH, Cucchiara BL, Herman ST, Lyden PD, Kasner SE, and the CHANT investigators. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care* 2009; 11: 38–44.
258. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al, and the VICTORIAh (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 65: 865–69.
259. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al, and the CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958–65.
260. Tetri S, Hakala J, Juvela S, et al. Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage. *Thromb Res* 2008; 123: 206–12.
261. Orken DN, Kenangil G, Ozkurt H, et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 2009; 15: 329–31.
262. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Rudd A. Anticoagulation or inferior vena cava

- filter placement for patients with primary intracerebral hemorrhage developing venous thromboembolism? *Stroke* 2003; 34: 2999–3005.
263. Young T, Tang H, Hughes R. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD006212.
264. Somarouthu B, Yeddula K, Wicky S, Hirsch J A, Kalva S P. Long-term safety and effectiveness of inferior vena cava filters in patients with stroke. *J Neurointerv Surg* 2011; 3: 141–46.
265. Fernandes HM, Siddique S, Banister K, Chambers I, Wooldridge T, Gregson B, Mendelow AD. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:463–466.
266. Ziai WC, Torbey MT, Naff NJ, Williams MA, Bullock R, Marmarou A, Tuhrim S, Schmutzhard E, Pfausler B, Hanley DF. Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:403–410.
267. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al, and the Brain Trauma Foundation, and the American Association of Neurological Surgeons, and the Congress of Neurological Surgeons, and the Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma* 2007; 24 (suppl 1): S59–64.
268. Martí-Fàbregas J, Belvís R, Guardia E, Cocho D, Muñoz J, Marruecos L, et al. Prognostic value of Pulsatility Index in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003;61:1051-6.
269. Feigin VL, Anderson NE, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J, Bennett DA: Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid hemorrhage and primary intracerebral hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3: CD004583.
270. Helbok R, Kurtz P, Schmidt JM, et al. Effect of mannitol on brain metabolism and tissue oxygenation in severe haemorrhagic Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:378.
271. Stocchetti N, Maas AI, Chieregato A, van der Plas AA. Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 2005;127:1812–1827.
272. Kollmar R, Staykov D, Dörfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 1684–89.

273. Adams RE, Diringer MN. Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 1998;50:519–523.
274. Schade RP, Schinkel J, Visser LG, Van Dijk JM, Voormolen JH, Kuijper EJ. Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. *J Neurosurg.* 2005;102:229–234.
275. Sumer MM, Açikgöz B, Akpınar G. External ventricular drainage for acute obstructive hydrocephalus developing following spontaneous intracerebral haemorrhages. *Neurol Sci* 2002; 23: 29–33.
276. Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, et al. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-day survival. *Stroke* 2000; 31: 841–47.
277. Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, et al. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery* 2004; 54: 577–83, discussion 583.
278. Huttner HB, Tognoni E, Bardutzky J, et al. Influence of intraventricular fibrinolytic therapy with rt-PA on the long-term outcome of treated patients with spontaneous basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *Eur J Neurol* 2008; 15: 342–49.
279. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary report of the Clot Lysis Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2008; 105: 217–20.
280. Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, Coplin W, Narayan R, Haines S, Cruz-Flores S, Zuccarello M, Brock D, Awad I, Ziai WC, Marmarou A, Rhoney D, McBee N, Lane K, Hanley DF Jr. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke* 2011;42(11):3009-16
281. Andrews CO, Engelhard HH. Fibrinolytic therapy in intraventricular hemorrhage. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1435–48.
282. Zhang Z, Li X, Liu Y, Shao Y, Xu S, Yang Y. Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 91–96.
283. Hamada H, Hayashi N, Kurimoto M, et al. Neuroendoscopic removal of

- intraventricular hemorrhage combined with hydrocephalus. *Minim Invasive Neurosurg* 2008; 51: 345–49.
284. Basaldella L, Marton E, Fiorindi A, Scarpa B, Badreddine H, Longatti P. External ventricular drainage alone versus endoscopic surgery for severe intraventricular hemorrhage: a comparative retrospective analysis on outcome and shunt dependency. *Neurosurg Focus*. 2012; 32(4).
285. Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, et al. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke* 2007; 38: 183–87.
286. Staykov D, Huttner HB, Struffert T, et al. Intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage for ventricular hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3275–80.
287. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2002;59:205—9.
288. Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intra- cranial hemorrhage. *Neurology* 2001;56:773—7.
289. Chapman N, Huxley R, Anderson C, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35:116-121.
290. Romualdi E, Micieli E, Ageno W, Squizzato A. Oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve and intracranial haemorrhage. A systematic review. *Thromb Haemost* 2009; 101:290–7.
291. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 2860–66.
292. Hawryluk GW, Austin JW, Furlan JC, Lee JB, O’Kelly C, Fehlings MG. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1500–08.
293. Alonso de Leciana M, Huertas N, Egido JA, Muriel A, García A, Ruiz-Ares G, Díez-Tejedor E, Fuentes B. Questionable reversal of anticoagulation in the therapeutic management of cerebral haemorrhage associated with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2013; 110:1145-1151.
294. Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H,

- Minematsu K. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 2011;31:170-176.
295. Dowlathshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, Nahirniak S, Bernbaum ML, Giulivi A, Wasserman JK, Poon MC, Coutts SB; Canadian PCC Registry (CanPro) Investigators. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke* 2012;43(7):1812-7.
296. Liotta EM, Garg RK, Temes RE, John S, Lee VH, Bleck TP, Prabhakaran S. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is inadequately treated at community emergency departments. *Stroke* 2012;43(9):2503-5.
297. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996;27:1304-1305
298. Huttner HB, Steiner T, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Mueller S, Wikner J, Meyding-Lamade U, Schramm P, Schwab S, Schellinger PD. Comparison of ABC/2 technique to computer assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 2006;37:404-408.
299. Kosior JC, Idris S, Dowlathshahi D, Alzawahmah M, Eesa M, Sharma P, Tymchuk S, Hill MD, Aviv RI, Frayne R, Demchuk AM; PREDICT/Sunnybrook CTA ICH study investigators. Quantomo: validation of a computer-assisted methodology for the volumetric analysis of intracerebral haemorrhage. *Int J Stroke* 2011;6(4):302-5.
300. Qureshi AI, Safdar K, Weil J, Barch C, Bliwise DL, Colohan AR, Mackay B, Frankel MR. Predictors of early deterioration and mortality in black Americans with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995; 26:1764-1767.
301. Flemming KD, Wijdicks EF, St Louis EK, Li H. Predicting deterioration in patients with lobar haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:600-605.
302. Berwaerts J, Dijkhuizen RS, Robb OJ, Webster J (2000) Prediction of functional outcome and in-hospital mortality after admission with oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 31:2558-2562.
303. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, Joseph A, Engel C, Snider R, Smith EE, Greenberg SM, Rosand J. Timing of Fresh Frozen Plasma administration

- and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:151-155.
304. Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 10:28–34.
305. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Hervieu M, Jacquin A, Osseby GV, Rouaud O, Giroud M. The deleterious effect of admission hyperglycemia on survival and functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012; 43: 243-245.
306. Ma M, Meretoja A, Churilov L, et al. Warfarin-associated intracerebral haemorrhage: volume, anticoagulation intensity and location. *J Neurol Sci.* 2013;332:75-9.
307. Selim MH, Molina CA. The role of hemostatic therapy in anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage: intuition versus evidence. *Stroke.* 2012;43(9):2539-40

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

ARTÍCULOS EN REVISTAS INTERNACIONALES

1. Alonso de Leciñana M, Huertas N, Egido JA, Muriel A, García A, Ruiz-Ares G, Díez-Tejedor E, Fuentes B. Questionable reversal of anticoagulation in the therapeutic management of cerebral haemorrhage associated with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2013; 110:1145-1151.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

1. Características clínicas, manejo y pronóstico de las hemorragias cerebrales asociadas al tratamiento con anticoagulantes orales. Huertas N, García A, Fuentes B, Ruiz-Ares G, Egido JA, Alonso de Leciñana M. *Neurología*. 2011; 26 (Especial Congreso): 36 [comunicación oral]
2. Clinical features, management and prognosis of intracerebral hemorrhages associated to oral anticoagulants. Alonso de Leciñana M, Huertas N, Fuentes B, García A, Ruiz-Ares G, Terecoasa E, Egido JA. 21st European Stroke Conference. Lisboa (Portugal). Mayo 2012. *Cerebrovasc Dis* 2012; suppl 2: 339 [comunicación tipo póster]
3. El reto de las hemorragias cerebrales por anticoagulantes orales. ¿Revertir el efecto anticoagulante mejora su evolución? Huertas N, Alonso de Leciñana M. Reunión Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares 2014. Valencia, 17-21 de Noviembre de 2014. Próxima exposición oral.

ANEXOS

ANEXO I

Escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

ESCALA NIHSS (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE)

(adaptado desde referencia [147])

1a. Nivel de conciencia

0 Alerta

1 Somnoliento

3 Coma

1b. Nivel de conciencia: mes y edad

0 Responde bien ambas

1 Responde una pregunta

2 No responde ninguna pregunta

1c. Nivel de conciencia: órdenes

0 Realiza ambas correctamente

1 Realiza una correctamente

2 No realiza ninguna orden

2. Mirada horizontal

0 Normal

1 Parálisis parcial de la mirada

2 Parálisis total (desviación forzada)

3. Campo visual

0 Normal

1 Hemianopsia parcial

2 Hemianopsia completa

3 Hemianopsia bilateral

4. Parálisis facial

0 Normal, movimientos simétricos

1 Parálisis menor (asimetría al sonreír)

2 Parálisis parcial (macizo inferior)

3 Parálisis completa uni o bilateral

5. Fuerza en extremidades superiores (se puntúa cada lado)

0 Mantiene 10 segundos

1 Cae lentamente antes de 10 segundos

2 Esfuerzo contra gravedad

3 Movimiento sin vencer gravedad

- 4 Ausencia de movimiento
 - 9 No evaluable (amputación ...) no puntúa.
6. Fuerza en extremidades inferiores (se puntúa cada lado)
- 0 Mantiene 5 segundos
 - 1 Caer lentamente antes de 5 segundos
 - 2 Esfuerzo contra gravedad
 - 3 Movimiento sin vencer gravedad
 - 4 Ausencia de movimiento
 - 9 No evaluable (amputación...) no puntúa
7. Ataxia de extremidades
- 0 No ataxia
 - 1 Ataxia en una extremidad
 - 2 Ataxia en dos extremidades
8. Sensibilidad
- 0 Normal
 - 1 Déficit leve
 - 2 Déficit total o bilateral
9. Lenguaje
- 0 Normal
 - 1 Afasia moderada (comunicación)
 - 2 Afasia grave (no comunicación)
- 10 Disartria
- 0 Norma
 - 1 Leve o moderada (se comprende)
 - 2 Grave (no se comprende), anartria, mudo
11. Extinción
- 0 Normal
 - 1 Extinción en una modalidad
 - 2 Extinción en más de una modalidad o hemiatención

ANEXO II

Escala de coma de Glasgow (GCS)

ESCALA DE COMA DE GLASGOW (GCS)

(adaptado desde referencia [148])

CONDUCTA EXPLORADA	CRITERIOS PARA DETERMINAR LA PUNTUACIÓN	PUNTUACIÓN
Respuesta de apertura de los ojos	Apertura espontánea	4
	Ante estímulos verbales	3
	Ante el dolor	2
	Ninguna	1
La mejor respuesta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Palabras inadecuadas	3
	Incoherente	2
	Ninguna	1
La respuesta motora más integrada	Obedece órdenes	5
	Localiza el dolor	4
	Flexión ante el dolor (decorticado)	3
	Extensión ante el dolor (descerebrado)	2
	Ninguna	1

ANEXO III

Escala de Rankin modificada (EmR)

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (EmR)

(0): sin síntomas

(1): Sin incapacidad importante. Realiza sus actividades y obligaciones habituales.

(2): Incapacidad leve. Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas (ej. Conducir), pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.

(3): Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (ej: requiere bastón).

(4): Incapacidad moderadamente grave. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (pero si diaria).

(5): Incapacidad grave. Totalmente dependiente. Requiere asistencia constante día y noche).

(6): Exitus.

ANEXO IV

Autorización del Comité de Ética e Investigación Clínica del
Hospital Universitario Ramón y Cajal



Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comunidad de Madrid

Hospital Universitario
Ramón y Cajal
Comité Ético de Investigación Clínica

Dra. ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Título:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MANEJO Y PRONÓSTICO DE LAS HEMORRAGIAS CEREBRALES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES

Investigador Principal: **Dra. M^a Alonso de Leciana Cases**

Servicio: **Neurología**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 27 de Junio de 2012

Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria del CEIC

ANEXO V

Ficha de recogida de datos

ANEXO VI

Artículo publicado en revista internacional:

Questionable reversal of anticoagulation in the therapeutic management
of cerebral haemorrhage associated with vitamin K antagonists.

Alonso de Leciana M, Huertas N, Egido JA, Muriel A, García A, Ruiz-
Ares G, Díez-Tejedor E, Fuentes B.

Thromb Haemost 2013; 110:1145-1151.

Questionable reversal of anticoagulation in the therapeutic management of cerebral haemorrhage associated with vitamin K antagonists

Maria Alonso de Leciñana¹; Nuria Huertas²; José A. Egido³; Alfonso Muriel⁴; Ana García³; Gerardo Ruiz-Ares⁵; Exuperio Díez-Tejedor⁵; Blanca Fuentes⁵

¹Stroke Unit, Department of Neurology, University Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, Spain; ²Department of Neurology, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Spain; ³Stroke Unit, Department of Neurology, University Hospital San Carlos, IdISSC Madrid, Spain; ⁴Department of Clinical Biostatistics, University Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP, Madrid, Spain; ⁵Department of Neurology and Stroke Centre, University Hospital La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ Health Research Institute, Madrid, Spain

Summary

Reversal of anticoagulation is recommended to correct the international normalised ratio (INR) for patients with intracranial haemorrhage (ICH) associated with vitamin K antagonists (VKA). However, the validity of such treatment is debated. We sought to identify, prospectively, the prognostic effect of VKA-ICH treatment in a cohort of patients ($n=71$; median age 78 years, range 20–89; 52% males). Data collated were: baseline characteristics, treatments, baseline and post-treatment INR, haematoma volume, and haematoma enlargement. Treatment effects and prognostic factor assessment were in relation to mortality and functional outcomes. On admission, the patients had a median score of 9 [p25; p75 of 5; 20] on the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and a mean INR of 2.7 (range: 0.9–10.8). Haematoma volume (34.6 cm³; SD: 24.9) correlated with NIHSS ($r = 0.55$; $p < 0.001$) but not with INR. Anticoagulation reversal treatment

was administered in 83% of patients. INR < 1.5 was achieved in 60.7% of cases. Death or dependency at three months was 76%. Neither baseline INR, anticoagulation reversal nor haematoma enlargement were related to mortality or functional outcome. The only independent prognostic factor was clinical severity on admission. Baseline NIHSS predicted mortality (OR: 1.18; 95%CI: 1.09–1.27), independence (OR: 0.83; 95%CI: 0.74–0.94) and neurological recovery (NIHSS 0–1) (OR: 0.83; 95%CI: 0.73–0.95). The data indicate that VKA-ICH had a poor prognosis. Treatment and INR correction did not appear to affect outcomes.

Keywords

Intracerebral haemorrhage, oral anticoagulants, vitamin K antagonists, prothrombin complex concentrate

Correspondence to:

María Alonso de Leciñana, MD, PhD
Stroke Unit, Department of Neurology
University Hospital Ramón y Cajal
Ctra de Colmenar Km 9,100
28034 Madrid, Spain
Tel.: +34 670754255, Fax: +34 913369016
E-mail: malecinanacases@salud.madrid.org

Received: April 18, 2013

Accepted after major revision: August 13, 2013

Prepublished online: September 12, 2013

doi:10.1160/TH13-04-0318

Thromb Haemost 2013; 110: 1145–1151

Introduction

Intracerebral haemorrhage (ICH) is the most severe complication of oral anticoagulation, especially from vitamin K antagonist (VKA) drugs. VKA-associated ICH (VKA-ICH) is, usually, more extensive than spontaneous ICH. The prognosis is poorer, and with a greater mortality risk (1, 2). This has been related to a greater propensity for enlargement of the haematoma during the acute phase due to the alteration of the coagulation that favours the prolongation of bleeding. Hence therapeutic guidelines recommend the immediate suspension of the anticoagulant and rapid reversal of the anticoagulation (Class I, level of evidence C) (3, 4). Resetting the anticoagulation factors altered by VKA by administering fresh frozen plasma (FFP), vitamin K, factor VIIa and, especially, prothrombin complex concentrate (PCC), enable a rapid correction of the international normalised ratio (INR) (5). However, there are no conclusive data that confirm that the treatment

serves to improve the clinical evolution of the patients who have had VKA-ICH (2, 5-7).

We present a study describing prognostic factors of VKA-ICH, the management of the condition in clinical practice at specialist stroke centres, and the analysis of possible differences in outcomes as a function of the treatment administered and the INR achieved. The findings would contribute to identifying the most appropriate therapeutic strategies in these patients.

Materials and methods

This is an observational study of cohorts derived from prospective multi-centred registries in three stroke centres collaborating within the Madrid Stroke Network [*Red de Ictus Madrid*]. In a database specially designed for the study, data were collected prospectively from all patients with VKA-ICH receiving attention from the

neurologists of the Stroke Unit of the participating hospitals. The treatment protocols for stroke were followed strictly in these Units according to current recommendations. There were no protocols designed specifically for the study. The study was authorised by the Ethics Committee of the Coordinating Centre and was conducted according to the recommendations of the Helsinki Declaration and with Good Clinical Practice. Individual data were protected by anonymity.

Patients who had not been admitted into the Stroke Unit for massive haemorrhage with prognosis of death in the immediate future were not considered for anticoagulation reversal and were not included in the study. The data on patients in the study included: age, gender, vascular disease risk factors, baseline disease that indicated a need for anticoagulant therapy, concomitant treatments and prior functional status as measured on the modified Rankin scale (mRS) (8), arterial blood pressure, glycaemia, coagulation parameters (International Normalised Ratio; INR) on admission and following treatment in case of having received anticoagulant reversal treatment, or within the first 24 hours (h) in case of not having received this treatment. Reversal of anticoagulation was considered effective if INR achieved was <1.5 since, below this level, the risk of haemorrhage is reduced (9). The clinical severity on admission was evaluated according to the NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) by certified evaluators (10). The volume (in cm^3) of the haemorrhage in the baseline cranial computed tomography (CT) was derived from the multiplication of the three principal diameters of the haematoma according to the formula $A \times B \times C \div 2$ (11). The type of treatment received for reversing the anticoagulation was recorded, as were the timelines between: first symptoms and clinical evaluation; delay to cranial CT; delay to treatment; time-lapse to the INR being performed; time taken to INR normalisation. Thrombotic complications (myocardial infarction, stroke, venous thrombosis or pulmonary embolism) were recorded. In cases in which monitoring cranial CT was available, the haematoma volume was evaluated and possible change calculated relative to the baseline cranial CT.

The patients were followed-up in the outpatient clinic at three months. The data on mortality were confirmed by telephone, or in the hospital registry. The principal variables considered were mortality and function status according to the score on the mRS at three months. A score of 0-2 (independence) on the mRS was considered functionally favourable. Secondary variable recorded was the score on the NIHSS of survivors at three months.

Statistical analyses

Data are expressed as median and the 25th and 75th percentiles (p25; p75), or mean \pm SD for continuous variables, or as absolute and relative frequencies for categorical variables. Correlation tests and linear regression were performed to evaluate relationships between clinical severity (NIHSS) and haematoma volume and between both of these variables and INR on admission. Comparisons between groups according to outcomes (mortality and independence considered as mRS score 0-2) were made using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables, and Mann-Whitney

U-test for continuous measures. Bivariate logistic regression analyses were applied to define relationships between those variables that could theoretically have an impact on the clinical evolution and the principal variables of the study. Adjusted multiple logistic regression models were applied to identify factors that were prognostic of mortality and/or of favourable clinical evolution. The area under the ROC curve was used to evaluate the discriminative function of the predictive model. The best cut-off point was selected that showed maximum sensitivity and specificity. Statistical significance was set at $p < 0.05$ for all contrasts of hypothesis. All analyses were performed with the STATA package software, version 12.1.

Results

Characteristics of the study cohort

Between February 2009 and April 2012, there were 71 patients registered with VKA-ICH. All the patients attended the three months of follow-up visit, or notification of death was confirmed by the relative or carer.

Median age was 78 years (range: 20-89), 37 (52.1%) were male. The most frequent indication for anticoagulant treatment was atrial fibrillation (80.3% of cases) and other cardiovascular embolisms (63%), of which those with prosthetic valves comprised 11.3%. In 15% of patients there had been a clinical history of venous thrombosis or pulmonary thromboembolism.

The cardiovascular disease risk, baseline clinical characteristics, coagulation treatment parameters, and time lapses (see *Methods*, above) were compared in the overall sample, and individually, between those who died and those who had a favourable clinical evolution at three months of follow-up (mRS 0-2). The data are summarised in ► Table 1.

Haemorrhage characteristics

The mean volume of haemorrhage was 34.6 cm^3 (standard deviation [SD]: 24.9) in baseline CT (► Table 1); 39 cases (55%) were deep haemorrhage, 17 (24%) lobar, 10 (14%) lobar and deep, 3 (4%) localised in the cerebellum and 1 (1.5%) in the brainstem. In 23 cases (32.4%) the haemorrhage produced midline shift and in 26 (37%) there was an intraventricular component. The size of the haemorrhage was correlated with the clinical severity (the NIHSS score) on admission (Spearman's coefficient $\rho = 0.55$), with an increment of 1 point for every 10 cm^3 (95% confidence interval [CI]: 0.6 - 1.3; $p < 0.001$). After adjustment for time-lapse from symptom onset to INR measurement, we found no significant relationships between the volumes of haemorrhage nor the clinical severity and INR on admission.

Therapeutic management

Treatment to reverse the anticoagulation was administered in 59 patients (83%). The decision to treat was based on the levels of INR on admission i.e. the greater the INR the higher the probability of receiving treatment (odds ratio [OR]: 8.09; 95%CI: 2.17 -

Table 1: Vascular risk factors, clinical characteristics on admission, treatment and timelines in the registry cohort. Data segregated according to outcomes.

	Registry cohort N = 71	Death N= 27	Survival N= 44	p	mRS = 0–2 N= 17	mRS>2 N= 54	P
Age; median (range)	78 (20, 89)	78 (20, 89)	77.5 (51, 89)	0.51	75 (57, 84)	80 (20, 89)	0.65
Male gender; N (%)	37 (52.1)	14 (51.9)	23 (52.3)	0.97	11 (64.7)	26 (48.1)	0.23
Hypertension; N (%)	58 (82)	20 (74.1)	38 (86.4)	0.22	16 (94.1)	42 (77.8)	0.17
Diabetes; N (%)	22 (31)	9 (33.3)	13 (29.5)	0.74	7 (41.2)	15 (27.8)	0.30
Dyslipidaemia; N (%)	29 (41)	13 (48.1)	16 (36.4)	0.33	7 (41.2)	22 (40.7)	0.97
Tobacco use; N (%)	3 (4)	1 (3.7)	2 (4.5)	1	2 (11.8)	1 (1.9)	0.14
Alcohol abuse; N (%)	4 (5.6)	3 (11.1)	1 (2.3)	0.17	1 (5.9)	3 (5.6)	0.5
Atrial fibrillation; N (%)	57 (83)	22 (81.5)	35 (79.5)	1	14 (82.4)	43 (79.6)	1
Previous IS; N (%)	17 (24)	6 (22.2)	11 (25)	0.79	3 (17.6)	14 (25.9)	0.74
Previous ICH; N (%)	7 (10)	6 (22.2) *	1 (2.3)*	0.01	0 (0)	7 (13.7)	0.18
Antiplatelets treatment; N (%)	7 (10)	2 (7.4)	5 (11.4)	0.62	4 (23.5)	3 (5.6)	0.08
Statins treatment; N (%)	32 (45)	12 (44.5)	20 (45.5)	0.93	23 (42.6)	9 (52.9)	0.45
Glycaemia; mg/dL; mean ± SD	150 ± 65	170 ± 58**	137 ± 66**	0.004	120 ± 31**	159 ± 70 **	0.001
SBP; mmHg; mean ± SD	174 ± 28	178 ± 34	171 ± 24	0.3	169 ± 29	175 ± 28	0.47
DBP; mmHg; mean ± SD	93.5 ± 26	94 ± 32	93 ± 22	0.77	97 ± 17	92 ± 28	0.12
INR; median (range)	2.76 (0.9 – 10.8)	2.8 (1.4 – 8.5)	2.6 (0.9 – 10.8)	0.38	2.4 (0.9 – 4.7)	3.1 (0.9 – 10.8)	0.09
NIHSS; median (p25; p75)	9 (5; 20)	20 (13; 26) **	6 (3; 11)**	0.0000	5 (2.5; 7)**	13 (7; 22)**	0.0002
GCS; median (p25; p75)	14 (10; 15)	10 (5; 13)**	15 (13.5; 15)**	0.0000	15 (14; 15)**	12 (8; 15)**	0.004
Haematoma volume; cc; mean (range)	35 (0.1 – 250)	64 (3 – 250) **	20 (0.1 – 100) **	0.0002	15 (0.1 – 81)**	41 (0.5 – 250)**	0.018
Haematoma enlarged; N (%)	20 (57)	8 (80)	12 (48)	0.13	3 (37.5)	17 (62.9)	0.25
Haematoma enlargement; cc; mean (range)	9.4 (-9 – 146)	29.5 (-5.6 – 146)**	1.3 (-9 – 14)**	0.01	-0.6 (-9 – 4.9)	12 (-6 – 146)	0.11
Anticoagulation reversal; N (%)	59 (83)	22 (81.5)	37 (84.1)	0.76	13 (76.5)	46 (85.2)	0.46
PCC ± Vit K	50 (70)	20 (74.1)	30 (68.2)		11 (64.7)	39 (72.2)	
Vit K	3 (4)	0 (0)	3 (6.8)		2 (11.8)	1 (1.9)	
FFP ± Vit K	6 (8.5)	2 (7.4)	4 (9.1)		0 (0)	6 (11.1)	
INR Normalisation; <1.5; N (%)	41 (57.7)	11 (53.4)	30 (69.8)	0.18	11 (68.8)	30 (62.5)	0.65
Delay to INR control; h; mean ± SD	21.7 ± 13.7	14 ± 9.8**	24.3 ± 14**	0.03	25.25 ± 18	20.1 ± 11.4	0.26
Timeline, median (p25, p75)							
From onset to admission; hours	3.5 (1.75; 13)	5.5 (2; 16.5)	2.5 (1.5; 5.75)	0.11	6.5 (2; 13)	2.75 (1.5; 13.5)	0.13
From admission to CT; minutes	32 (15; 70)	19 (10; 40)**	51.5 (17.25; 95.5)**	0.02	60 (30; 100)**	28 (12.75; 53.5)**	0.03
From onset to treatment; hours	5 (3; 16)	3 (2.5; 5)	8 (4; 21)	0.06	8 (4.5; 26.5)	4 (2.5; 16)	0.07

IS: ischaemic stroke; ICH; intracranial haemorrhage; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; GCS: Glasgow Coma Scale; CT: computed tomography. * Chi-square test or Fisher's exact test; ** Mann-Whitney U-test.

30.15; $p=0.002$) and with the size of haematoma (OR: 0.98; 95%CI: 0.97 - 0.99; $p=0.025$) but not with clinical severity according to the NIHSS score, except for those cases for whom palliative care was considered appropriate, and were not included in the study. The treatment most frequently administered was PCC with, or without, vitamin K; 25 patients (35%) received PCC alone.

The time-lapse between the onset of clinical symptoms and the administration of treatment was >12 h in 18 cases (25%). The reason for the delay was the time taken to reach the hospital (► Table 1) and not the intra-hospital procedures. In 19 cases the time of symptom onset was not known and, as such, the delay to treatment could not be calculated. The treatment reversed the anticoagu-

lation to the levels of INR ≤ 1.4 in 60.7% of the patients and, among those not treated, 87.5% achieved this value in the follow-up ($p = 0.14$). In the treated group the measurement of INR in follow-up was performed within a period of 4 h (median, p25 and p75 of 2 and 9 h) following the administration of the treatment, and within the first 24 h from admission to hospital in the non-treated patients. With respect to the delay from the start of the symptoms, INR normalisation was obtained earlier in the treated group, albeit the difference did not reach statistical significance (22.4 ± 13.8 vs 43.2 ± 16 h; $p = 0.064$). The treatment with PCC reversed the anticoagulation in 64% of the cases compared to 50% treated with FFP, and 33% vitamin K in monotherapy ($p = 0.3$).

Outcomes and treatment effect

There were no clinical thrombotic events nor any other side-effects associated with any of the therapies, during the in-hospital stay.

Follow-up cranial CT was available in only 35 patients (50%). Given the registry did not have a predetermined protocol for the study, the follow-up cranial CT was left to the discretion of the attending physician. The scans were performed within a mean period of 2.7 days from the start of the symptoms [median (p25; p75): 44 h (26; 73)] and were separated by a mean interval of 2.3 days from the first CT [median (p25; p75): 38 h (20; 79)].

The haematoma increased in 20 patients (50% of those in whom CT monitoring was available), diminished in 8 patients (23%), and remained unchanged in 7 (20%). The haematoma increased in 56% of the patients who received treatment and in 67% of those who did not (OR: 0.64; 95%CI: 0.1-5.6; $p = 0.72$). There were no statistically significant differences in the number of patients in whom the haematoma increased in relation to the normalisation, or not, of the INR (57% vs 67%, OR: 0.86; 95%CI: 0.5 - 1.48; $p = 0.29$) nor with the time-lapse to normalisation. Neither were there significant differences in relation to the change in volume of haematoma (as measured in cm^3) between the treated and non-treated patients [median (p25; p75): 0.26 (0; 5.86) vs. 1.6 (-9;

146.44); $p = 0.9$] nor between those with normalised INR and those with non-normalised INR [1.4 (0; 5.26) vs 2.52 (0; 17.74); $p = 0.27$].

At three months, the mortality was 38%, 20% remained severely dependent (mRS: 4-5). Only 24% had a favourable clinical evolution of function, with a score of 0-2 on the mRS, with 11.3% of the patients having an excellent clinical evolution with complete or almost complete recovery (mRS 0-1) (► Figure 1). Half of the patients who died did so in the first week of admission; an intra-hospital mortality of 18.5%. The majority (78%) died within the first month. The haemorrhage was the principal cause of death (68%) followed by secondary complications such as infections (21%). Among the surviving patients, there was an important improvement in the neurological deficit compared to baseline, as measured by the score on the NIHSS scale (median: 1; p25, p75: 0, 4), and 14 patients (20%) had complete neurological recovery (NIHSS 0-1).

The patients who died and who had poor function evolution were more severely affected on admission, with higher scores on the NIHSS scale, and low Glasgow Coma Scale score (GCS), and larger size haematomas. Also, they presented with higher levels of glycaemia. The patients who died had had previous ICH more frequently. Similarly, we observed an increase in the probability of death in relation to the increase in the haematoma (► Table 1 and ► Table 2).

Of the treated patients, 37.3% died and 22% remained independent ($\text{EmR} \leq 2$) compared to 41.7% and 33.3%, respectively, of those non-treated. Bivariate analyses did not show any significant differences in the mortality or in the neurological evolution or function at three months of follow-up between the patients who received treatment and those who did not; neither in relation to normalisation of the INR nor the time-lapse to its normalisation (► Table 2). The effect of treatment on mortality (OR: 3.05; 95%CI: 0.33-27.9; $p=0.32$) or poor function evolution (OR: 0.35; 95%CI: 0.05-2.38; $p=0.28$) continued being non-significant following adjustment for severity-on-admission according to the NIHSS score and the volume of the haematoma.

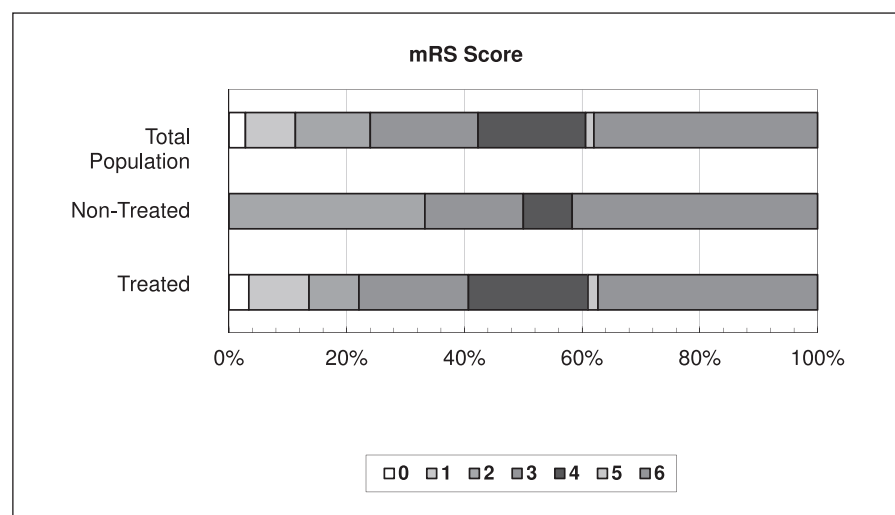


Figure 1: Functional status at three months, according to the score on the modified Rankin scale (mRS). The percentages of patients assigned to each score are shown on the scale in the overall population as well as segregated with respect to whether or not anticoagulation treatment had been used.

Table 2: Likelihood for mortality, or good functional outcome, segregated according to anticoagulation reversal treatment, INR normalisation, and haematoma enlargement. Bivariate analysis.

	Mortality OR (95% CI)	P	mRS 0–2 OR (95% CI)	P
NIHSS baseline	1.18 (1.09 – 1.27)	<0.001	0.83 (0.74 – 0.94)	0.004
Haematoma volume (cm ³) on basal CT	1.02 (1.01 – 1.04)	0.007	0.98 (0.95 – 1)	0.097
Glycaemia (mg/dl) at baseline	1.01(1 – 1.02)	0.047	0.98 (0.97 – 1)	0.039
Treatment for anticoagulation reversal	0.83 (0.24 – 2.94)	0.77	0.56 (0.15 – 2.18)	0.4
INR normalisation (<1.5)	0.47 (0.12 – 1.39)	0.17	1.32 (0.39 – 4.41)	0.65
Delay to INR normalisation (per 1h increase)	0.95 (0.88 – 1.02)	0.22	1.03 (0.97 – 1.08)	0.31
Haematoma enlargement (per 1cm ³ increase)*	1.15 (1.02 – 1.29)	0.02	0.82 (0.71 – 1.04)	0.12

* Data available on 35 patients in whom monitoring CT was available (50% of total patient sample).

Prognostic factors

We applied a multiple logistic regression model to identify the factors predictive of mortality and favourable function evolution. The maximum model included NIHSS score, volume of haemorrhage, glycaemia, baseline INR, and whether treatment had been administered. Haematoma growth was not included in the model because data on this variable was only available in about half the number of patients. Only the baseline NIHSS score was identified as an independent predictor of mortality (OR: 1.18; 95%CI: 1.09-1.27; $p < 0.001$) with an area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristics (ROC) of 0.85. Also, it was the only independent predictor of favourable function evolution (mRS 0-2), i.e. for each point of increase in the score on the baseline NIHSS, the probability of independence decreased (OR: 0.83; 95%CI: 0.74-0.94) with an AUC-ROC of 0.80. Similarly, the only predictor of neurological recovery at three months was the severity on admission measured on the baseline NIHSS score (OR: 0.83; 95%CI: 0.73-0.95) with an AUC-ROC of 0.81. The optimum cut-off selected was that which had maximum specificity plus sensitivity. Our data defines a score of ≥ 10 on the NIHSS scale on admission as the best cut-off to establish an unfavourable prognosis not only in relation to function evolution (specificity 94%, sensitivity 62%) but also neurological recovery (specificity 93%, sensitivity 60%).

Discussion

We present a series of patients with VKA-ICH with the special feature of having been managed in stroke centres. Our findings illustrate, in concordance with the literature (2), that the cerebral bleeding produced by oral anticoagulants have a poor outcome, with an elevated rate of mortality (38%) and death or dependency (76%); and this despite having received the standard of care with homogeneous criteria of the participating Stroke Units. Further, our results suggest that the clinical severity, or the size of the haematoma, is independent of the INR on admission. These results

are similar to those described in other comparable studies (5, 12, 13).

The majority of patients in our registry received treatment to reverse the anticoagulation, which reflects adherence to the clinical guidelines currently in place (3, 4). Those who did not receive this therapy were the patients who had much lower INR and, as well, those who had larger haemorrhages, probably because it was considered a low probability that these patients would benefit from the treatment.

The treatments achieved coagulation normalisation in the majority of cases, especially the PCC. However, up to 39% did not achieve an INR < 1.5 in the follow-up monitoring. This could reflect the administration of an inadequate dose, an aspect that had not been recognised in our registry. The majority of the non-treated patients also presented normal levels of INR in the follow-up monitoring. This may be explained on the basis of the time-lapse to measurements being greater in non-treated patients. Also, the non-treated patients presented with much lower INR levels.

There were no clinical thrombotic events related to treatment in our registry, although subclinical events might have been missed. Arterial and venous thrombosis events have been described as a side effect of procoagulant treatment (especially factor VII and PCC) (5, 14, 15). However, the rate of thrombotic complications of PCC when used for anticoagulation reversal seemed to be low (5).

The patients who died and those that had poor function evolution were those most severely affected on admission, with the largest haematomas, higher scores on the NIHSS, and with an effect on consciousness. Similarly, the baseline glycaemia was much higher in the patients with poorer evolution. Also, the increase in haematoma was greater in the patients who had died.

On multivariate analysis, only the clinical severity on admission measured with the NIHSS scale remained as an independent prognostic factor. The analysis had included NIHSS, the volume of the haematoma, the value of the INR and the glycaemia on admission, and whether or not the treatment was prescribed and the INR normalised.

The increase in the haematoma had not been included in the multivariate analyses because the data were available only in half the patients, i.e. not all the patients had had CT monitoring performed. Given that the conduct of the CT would depend on the criteria of the attending physician, it is possible that not having the CT performed implied that the patients had a good clinical evolution, and that only those with an unfavourable clinical evolution would have prompted the attending physician to solicit a CT scan. This would introduce a bias in the analysis of the prognostic effect of an increase in the haematoma. Further, the $AxBxC \div 2$ method to measure haematoma volume is not as accurate as planimetric measurements. Hence, despite our finding that the haemorrhage increased more in the patients who died, and a trend toward a lower increase was observed in the subjects who presented a good evolution, our study can neither confirm nor exclude its function as a prognostic factor. The increase in haematoma was identified as a factor of poor prognosis in spontaneous ICH (14) and, due to the alteration in coagulation, had been related with poor outcome of the VKA-ICH (16, 17). However, this had not been observed in other studies following adjustment for other prognostic factors (12, 13).

Hyperglycaemia was not found to be an independent factor for outcome, following adjustment for other confounding variables in the multivariate analysis. Given the relatively small sample size in our study we cannot be categorical regarding the significance of the glycaemia on admission. A deleterious effect of hyperglycaemia-on-admission has been described in patients with cerebral haemorrhage (18), although the results in other studies have not been consistent (2, 12).

A higher score on the NIHSS scale determined a higher probability of death and dependency in our study; the score ≥ 10 being

an independent predictor of poor neurological evolution, and unfavourable function. This is in accordance with previous data described in the literature which showed that the unique independent prognostic factors in the VKA-ICH are those that refer to the initial severity of the bleeding e.g. size of the haematoma and lower score on the GCS (12, 13). In our study, the volume of the haematoma lost significance as a prognostic factor in the multivariate analysis but, as with the decrease in the level of consciousness, was correlated with the score on the NIHSS scale i.e. equivalent to being an indicator of clinical severity.

The INR baseline did not influence the clinical evolution of the patients in our study, nor was the normalisation of INR values to <1.5 related to a lower mortality, or better evolution, or a lower increase in the haematoma. Neither was the treatment associated with a better evolution in our series of patients, despite inducing an earlier reversal of coagulation, following adjustment for the clinical severity and the volume of the haemorrhage. Comparing the effect of treatment in the cases in which a normalisation of INR was achieved to those in whom the high INR persisted, no differences in the evolution between the two groups was observed. This suggests that coagulation normalisation is not sufficient to alter the poor prognosis of VKA-ICH. In our series of patients, the grade of alteration in coagulation (INR) on admission was not a determinant of the clinical severity, or of the magnitude of haematoma, or the expansion of bleeding. These findings could explain why normalisation of the parameters of coagulation with treatment did not influence the prognosis.

Apart from INR, there are other factors (including the presence of vascular leucoencephalopathy or amyloid angiopathy) which can increase the risk of bleeding and contribute to a greater severity of haematoma (2, 9, 19, 20). These factors are independent of the normalisation of coagulation once the haemorrhage has occurred, and could be the reason for the lack of effect of the treatments. We had not addressed these aspects in our study.

Early treatment is of considerable importance in the management of any type of acute stroke, as well of cerebral bleeding. Our patients received the treatment after a considerable time-lapse and, although the coagulation was normalised earlier than in those patients who did not receive treatment, it is possible that a favourable effect was observed as a result of having applied the treatment and normalised the coagulation earlier. Nevertheless, in our study the patients who died, or remained in a dependency state, were treated earlier than those who presented with a good clinical evolution, albeit the difference did not reach statistical significance. Early treatment appears to be due to the patients who were more severely affected having arrived at the hospital more quickly and having received attention more rapidly. However, the data suggest that the precocity of the treatment does not modify the poor evolution determined by the severity of the haematoma.

Apart from the relatively small sample size, one of the main limitations of our study is that the majority of the patients were treated and very few were not. This makes it difficult to compare groups and to perform subgroup analyses to identify patients who could benefit from the treatment and rapid normalisation of coagulation. These patients could be those with very elevated base-

What is known about this topic?

- Treatment of cerebral haemorrhage associated with vitamin K antagonists is based on clinical intuition that reversing the international normalised ratio (INR) will minimise ongoing bleeding and thus improve outcome.
- Experts advocate rapid reversal of elevated INR in patients with this condition although there are no conclusive data that confirm that the treatment serves to improve the clinical evolution.
- In the absence of controlled trials, short available evidence suggests that rapid reversal of anticoagulation do not result in clinical benefit for these patients.

What does this paper add?

- This paper reports some new evidence regarding the lack of effect of anticoagulation reversal on outcomes in patients with intracranial haemorrhage associated with vitamin K antagonists.
- The only independent prognostic factor was clinical severity on admission, regardless of treatment.
- A cut-off point of 10 in the NIHSS score on admission predicts poor outcome in terms of lower rates of functional independence or recovery, and higher mortality.

line levels of INR (>4), those in which reversal of the anticoagulation is achieved quickly (<6 h), or even those patients with smaller haematomas and with moderate clinical repercussion (NIHSS <10), as has been described for spontaneous haematomas treated with factor VII (15).

In conclusion, despite current guidelines and recommendations (3, 4, 9), there are no conclusive data in the literature that demonstrate, clearly, that the magnitude of alteration of coagulation on admission, or its correction, influences the haematoma expansion or the clinical evolution of the patients suffering an VKA-ICH. Some studies suggest that patients treated with PCC (21, 22) or other therapies have better outcomes (1, 9) while other studies were unable to demonstrate this (5, 12, 13). As with other similar studies, our findings did not show any benefit of treatment for anticoagulation reversal on outcomes of VKA-ICH. Randomised studies are needed to establish clearly whether: a) the available treatments can avoid haematoma expansion; b) the treatment can improve the evolution of the patients; c) a therapeutic window needs to be established for the correction of coagulation; d) whether or not certain subgroups of patients can benefit from the treatment.

Acknowledgement

Editorial assistance was by Dr. Peter R. Turner of Tscimed.com

Conflicts of interest

None declared.

References

- Cucchiara B, Messe S, Sansing L, et al and the CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; 39: 2993-2996.
- Cervera A, Amaro S, Chamorro A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2012; 259: 212-224.
- Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. and American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-2129.
- Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, et al. And the Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Clinical practice guidelines in intracerebral haemorrhage. *Neurologia* 2013; 28: 238-249.
- Dowlathshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. and the Canadian PCC Registry (CanPro) Investigators. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke* 2012; 43: 1812-1817.
- Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anti-coagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 170-176.
- Selim MH, Molina CA. The role of hemostatic therapy in anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage: intuition versus evidence. *Stroke* 2012; 43: 2539-2540.
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Inter-observer agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607.
- Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, et al. The practical management of intracerebral hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Int J Stroke* 2011; 6: 228-240.
- Lyden PBT, Tilley B, Welch KMA, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke* 1994; 25: 2220-2226.
- Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996; 27: 1304-1305.
- Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, et al. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008; 65: 1320-1325.
- Sjöblom L, Härdemark HG, Lindgren A, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study *Stroke* 2001; 32: 2567-2574.
- Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. and the Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175-1181.
- Mayer SA, Davis SM, Skolnick BE, et al. and the FAST trial investigators. Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? *Stroke* 2009; 40: 833-840.
- Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1059-1064.
- Appelboom R, Thomas EO. Warfarin and intracranial haemorrhage. *Blood Rev* 2009; 23: 1-9.
- Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Hervieu M, et al. The deleterious effect of admission hyperglycemia on survival and functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012; 43: 243-245.
- Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al, and the American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 257S-298S.
- Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36: 1588-1593.
- Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, et al. Effect of prothrombin complex concentrate on hematoma enlargement and clinical outcome in patients with anti-coagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 170-176.
- Liotta EM, Garg RK, Temes RE, et al. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is inadequately treated at community emergency departments. *Stroke* 2012; 43: 2503-2505.

