

Hemorragia cerebral

10

*Miguel Blanco González, Manuel Rodríguez Yáñez
y Rogelio Leira Muiño*

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción	203
Etiología	203
Fisiopatología	207
Clínica	208
Diagnóstico	208
Tratamiento	211
Pronóstico	217
Bibliografía	218

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intracerebral (HIC) es una colección de sangre dentro del parénquima cerebral, producida por una rotura vascular espontánea, no traumática. La incidencia de la HIC varía en función del país, la raza y el sexo, y se relaciona estrechamente con la prevalencia de la hipertensión arterial. Ante un primer episodio de ictus la HIC representa entre el 10-15% de los casos. Tiene una mortalidad en los primeros 30 días del 35-52%, ocurriendo la mitad de las muertes en los primeros 2 días (1,2). La HIC es el ictus más frecuente en los pacientes menores de 40 años de edad. En la raza negra, la incidencia de HIC es dos o tres veces mayor que en los individuos de raza blanca. En Japón, las HIC constituyen el 25% de la totalidad de los ictus (3).

ETIOLOGÍA

La hemorragia cerebral puede ser considerada un síndrome en el que se pueden identificar muchas causas (tabla 10-1). La causa más frecuente de forma global (60%) es la hipertensión arterial (HTA); sin embargo, en personas menores de 40 años son las malformaciones vasculares la causa más frecuente (4) y, por encima de los 70 años, la angiopatía amiloide va a ser la principal protagonista (fig. 10-1).

HEMORRAGIAS RELACIONADAS CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Estudios anatomopatológicos han asociado clásicamente la hipertensión arterial crónica con tres tipos de lesiones en las arteriolas perforantes: necrosis fibrinoide, lipohialinosis y microaneurismas de Charcot-Bouchard (5,6). Sin embargo, no existe una opinión de consenso en que la rotura de estos

Tabla 10-1 Causas de hemorragia intracerebral

Hipertensión arterial crónica
Picos hipertensivos
Por fármacos o drogas con efecto simpaticomimético (anfetaminas, seudofedrina, descongestionantes nasales, cocaína, inhibidores de la monoaminooxidasa)
Por exposición a frío
Tras estimulación del nervio trigémino
Durante cateterización cardiaca
Tras picadura de escorpión o avispa
Otras: electroshock, síndrome de disreflexia en parapléjicos
Malformaciones vasculares
Malformación arteriovenosa
Angioma cavernoso o cavernoma
Telangiectasia
Angioma venoso
Aneurismas (saculares, infecciosos, traumáticos, neoplásicos)
Angiopatía amiloide (amiloidosis cerebral)
Tumores cerebrales (primarios y metastásicos)
Diátesis hemorrágicas
Coagulopatías primarias: hemofilia A y B, déficit de factor de von Willebrand, afibrinogenemia
Coagulopatías secundarias: púrpura trombocitopénica idiopática, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica, leucemia, otras causas de trombocitopenia, trombocitemia y síndromes mieloproliferativos, mieloma múltiple
Fármacos antitrombóticos: antiagregantes, anticoagulantes, fibrinolíticos
Vasculopatías
Vasculitis sistémicas
Vasculitis aislada del sistema nervioso central
Otras: sarcoidosis, Behçet, moya moya, disección arterial, vasculitis infecciosas, aneurismas infecciosos por endocarditis
Situaciones de cambio de flujo cerebral
Tras intervención por cardiopatía congénita
Tras trasplante cardiaco
Tras endarterectomía carotídea o angioplastia
Otras
Alcohol, metanol
Hemorragia postraumática retardada
Migraña
Trombosis venosa cerebral

microaneurismas sea la verdadera causa de las HIC hipertensivas ya que se han visto estas alteraciones degenerativas en más de la tercera

parte de pacientes añosos con HIC y sin hipertensión arterial (7). La HTA aguda también puede ocasionar HIC al incidir sobre pequeñas arteriolas no protegidas por la hipertrofia de sus paredes (8).

HEMORRAGIAS RELACIONADAS CON ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE

Las coagulopatías son causa del 6-20% de las HIC. Estas hemorragias suelen ser lobulares y pueden ser múltiples. Las alteraciones primarias de la coagulación suelen asociarse a HIC en la infancia o juventud. Más frecuentes son las HIC asociadas a la administración de fármacos antitrombóticos y anticoagulantes. Aunque intuitivamente se podría suponer que el consumo de antiinflamatorios no esteroideos deberían asociarse a una mayor tendencia a desarrollar HIC, lo cierto es que algunos estudios que han intentado demostrarlo han sido negativos (9,10). Un metaanálisis que analiza el beneficio del tratamiento con aspirina en la profilaxis de eventos vasculares demostró un pequeño incremento en el riesgo de HIC (11). Sin embargo, se ha observado un incremento en la mortalidad de los pacientes con HIC que previamente tomaban aspirina, relacionado con un mayor volumen del hematoma (12,13). En general, los antiagregantes plaquetarios se han asociado con el desarrollo de hemorragias lobulares (14). La heparina sólo origina HIC en pacientes con infartos cerebrales previos. Sin embargo, los pacientes con anticoagulantes orales tienen un riesgo de seis a siete veces mayor de sufrir HIC (15). En estos pacientes, el riesgo aumenta con la duración e intensidad del tratamiento anticoagulante. Globalmente las HIC asociadas a anticoagulantes representan el 10-15% de todas las hemorragias (16). Los hematomas por anticoagulantes tienden a crecer a lo largo de los primeros días, lo que produce un importante incremento en la mortalidad (17,18). Un reciente estudio ha encontrado que la incidencia de HIC asociadas a anticoagulantes se ha cuadruplicado debido probablemente a un incremento en el uso de warfarina o dicumarínicos en la población (19). La HIC es una complicación relativamente

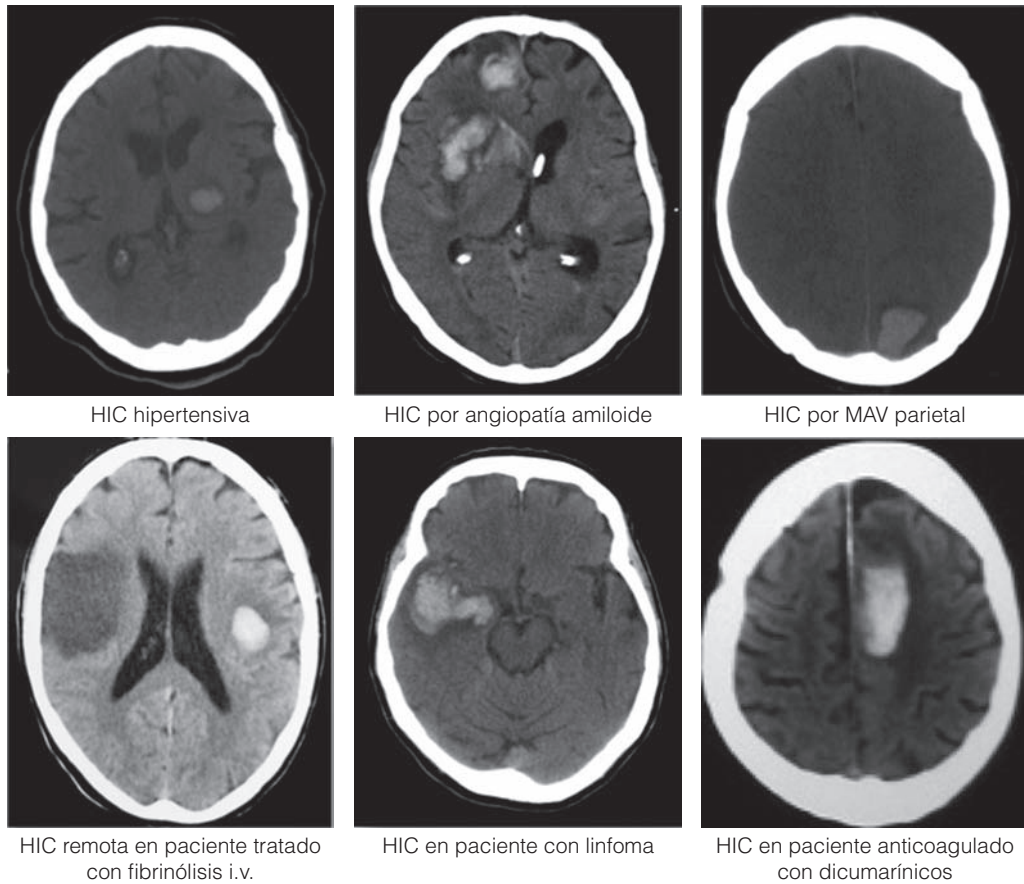


Figura 10-1 Diferentes causas de hemorragia intracerebral (HIC). i.v., intravenosa; MAV, malformaciones arteriovenosas.

frecuente en los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico (20), aproximadamente en el 1% de los pacientes con infarto de miocardio y entre el 17-27% de los pacientes con ictus isquémico. Sin embargo, a pesar de que la transformación hemorrágica es frecuente en los ictus isquémicos tratados con fibrinolíticos, no siempre se asocia a mal pronóstico y sólo entre el 1,7-1,9% es sintomática (21,22).

HEMORRAGIAS RELACIONADAS CON LA ANGIOPATÍA CEREBRAL POR DEPÓSITO DE AMILOIDE

La angiopatía cerebral por depósito de amiloide es causa de aproximadamente el 15% de las HIC (23). Se produce por un depósito de

material que se tiñe con rojo congo en la pared de los vasos meníngeos y corticales. Este depósito puede originar necrosis de la pared y originar desde pequeñas hemorragias microscópicas hasta grandes hematomas mayores de 100 ml (24,25). Esta enfermedad es frecuente en gente anciana y su prevalencia se incrementa con la edad. Algunos estudios muestran una prevalencia del 5-10% en personas de 60-69 años y entre el 43-58% en mayores de 90 años (26-28). Con frecuencia la angiopatía cerebral por depósito de amiloide coexiste con la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico es neuropatológico, pero la sospecha clínica se establece ante hemorragias subcorticales, sobre todo si son múltiples y recidivantes, en ancianos normotensos con deterioro cognitivo y leucoaraio-

■ Urgencias neurológicas

sis en la tomografía computarizada (TC) (29) (tabla 10-2). El riesgo de recurrencia se ha estratificado en función del alelo de la apolipoproteína E, de modo que los portadores del alelo E2 tienen un riesgo del 28%, mientras que en los portadores del alelo E4 el riesgo disminuye al 8% (30).

HEMORRAGIAS ASOCIADAS A MALFORMACIONES VASCULARES

Los aneurismas a pesar de ser la malformación vascular más frecuente en raras ocasiones van a producir HIC, ya que suelen sangrar hacia el espacio subaracnoideo. Las malformaciones arteriovenosas son ovillos vasculares formados por arterias y venas displásicas, conectadas a través de fistulas (sin capilares). Suelen originar HIC en gente joven y aquellas no operadas tienen un riesgo de sangrado del 1,7%/año si no asocian aneurismas y del 7%/año cuando coexis-

ten con aneurismas (31). Los cavernomas son malformaciones puramente venosas, son nódulos venosos compuestos de múltiples canales y zonas de trombosis. El flujo en el interior de los cavernomas es muy pobre, por lo que son difíciles de ver en las angiografías (fig. 10-2, ver también láminas en color). Frecuentemente se asocian con crisis o cefaleas, pero en raras ocasiones originan hemorragias. En los casos de cavernomatosis múltiple existe una base genética con herencia autosómica dominante (32,33). Otras malformaciones vasculares asociadas a las HIC son las telangiectasias, los angiomas venosos y las fistulas durales.

HEMORRAGIAS ASOCIADAS A ABUSO DE SUSTANCIAS

El consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de HIC (34,35). El consumo de simpaticomiméticos como las anfetaminas o la cocaína son responsables de una gran parte de las hemorragias en gente joven (36,37).

Tabla 10-2 Criterios diagnósticos de hemorragia intracerebral secundaria a angiopatía amiloide

Definida: es necesaria la autopsia que demuestra:
Hemorragia lobular, cortical o corticosubcortical
Angiopatia amiloide cerebral intensa con vasculopatía
Ausencia de otra lesión diagnóstica
Probable con evidencia patológica: se realiza en base a datos clínicos y tejido patológico (hematoma evacuado o biopsia cortical) que demuestran
Hemorragia lobular, cortical o corticosubcortical
Algún grado de angiopatía amiloide cerebral
Ausencia de otra lesión diagnóstica
Probable: únicamente requiere datos clínicos y neuroimagen
Hemorragias múltiples de localización lobular, cortical o corticosubcortical (también cerebelosa)
Edad ≥ 55 años
Ausencia de otra causa de hemorragia
Posible: datos clínicos y de neuroimagen que demuestran
Hemorragia única lobular, cortical o corticosubcortical
Edad ≥ 55 años
Ausencia de otra causa de hemorragia

HEMORRAGIAS ASOCIADAS A TUMORES INTRACEREBRALES

Los tumores cerebrales corresponden entre el 6-10% de las causas de HIC (38). Habitualmente los tumores que producen hemorragias son malignos, pero en ocasiones los adenomas hipofisarios también pueden sangrar (apoplejía hipofisaria). Dentro de los tumores intracerebrales los gliomas son los que más sangran, aunque con frecuencia las metástasis también pueden sangrar, sobre todo las de melanoma, mama, testículo y riñón (38). Otra causa de HIC en pacientes con cáncer son las coagulopatías asociadas al tumor (trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada) o los propios tumores hematológicos (leucemias).

OTRAS CAUSAS ASOCIADAS A HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Las vasculitis y arteriopatías inflamatorias en ocasiones pueden ser causa de HIC (39,40). También enfermedades como el moya moya, disecciones arteriales o CADASIL (41). Existen casos descritos de episodios de migra-

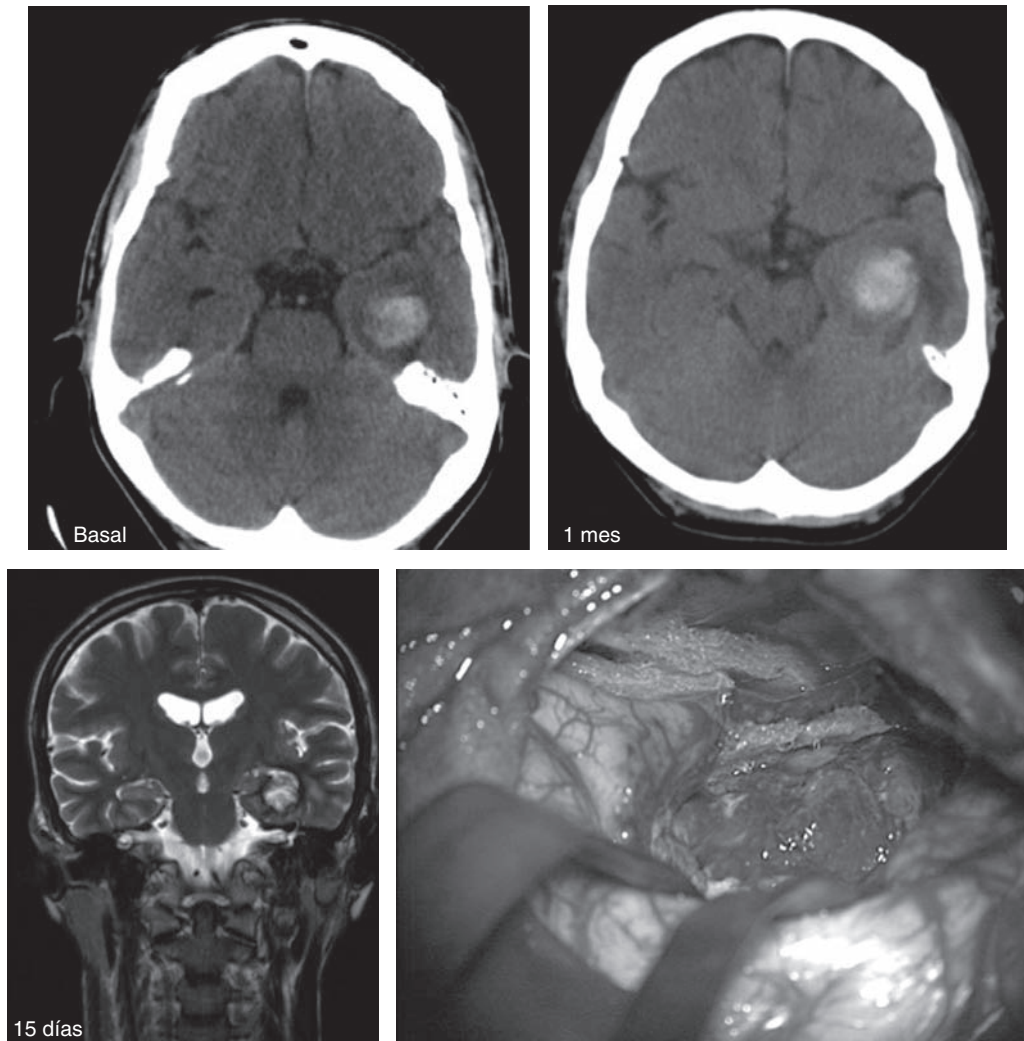


Figura 10-2 Paciente de 37 años con hematoma intracraneal sin reabsorción en el tiempo y crisis comiciales. Hematoma intracraneal secundario a cavernoma temporal profundo.

ña asociados a HIC (42). Enfermedades infecciosas como la enfermedad de Lyme pueden ser causa de HIC (43).

FISIOPATOLOGÍA

Cuando se produce la rotura de la pared de una arteria, independientemente de la causa, se produce un aumento brusco y localizado de la presión que va a producir una alteración

de la microcirculación en todo el parénquima perilesional (44,45). Este incremento local de presión va a producir una reducción del flujo cerebral regional hasta límites de isquemia (20 ml/100 g/min) (46). Sin embargo esta isquemia no tiene por qué condicionar infarto ya que en esta zona se mantiene intacta la autorregulación y el aporte de oxígeno y glucosa se adapta a las necesidades del tejido (47-49). Algunos estudios sí que han demostrado que en esta región se produce un hipometabolismo

y mediante técnicas de microdialísis se ha visto un umbral patológico del ratio lactato/piruvato (50). Estos estudios sugieren una situación similar a la «inanición en medio de la abundancia», donde los tejidos no pueden utilizar el oxígeno suministrado para llevar a cabo la respiración celular aeróbica produciéndose una disfunción de la mitocondria (51). Cambios similares en el metabolismo cerebral se han visto después de lesiones traumáticas del cerebro (52).

Se ha demostrado que en el 15-30% de los casos se produce un incremento del volumen del hematoma a lo largo del tiempo y esto se correlaciona clínicamente con el empeoramiento de los síntomas y signos (45). Este crecimiento puede producirse a lo largo de las primeras 24 h, aunque generalmente sólo crece en las primeras 4 h (53). Se ha especulado sobre si este aumento se debe a nuevas pequeñas hemorragias o un rezume continuo.

Mientras que la hemorragia se está reabsorbiendo, el volumen de la lesión se va a ir incrementando (54). Esto se pone de manifiesto en la TC como una zona hipodensa que rodea al hematoma. Este edema suele aumentar durante los primeros 3 días y suele coincidir con un deterioro clínico del paciente (55). En general, el edema es vasogénico al inicio secundario a la ruptura de la barrera hematoencefálica, la presión hidrostática y la fuga de coloides intraparenquimatosos (56,57-60). Después de esta fase, hay una segunda fase de activación de la cascada inflamatoria (61-62) que lleva en último término a la lisis de los eritrocitos (63). Esta segunda fase de la formación de edema puede durar 2-4 semanas. Además, en modelos animales de HIC, se ha visto que durante esta fase hay una importante liberación de metaloproteinasas de matriz que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y, por tanto, del edema (64). Durante los procesos de generación de edema vasogénico, la trombina y los productos de la descomposición de la hemoglobina son neurotóxicos, facilitando el desarrollo añadido de edema citotóxico (63,65-67). Todo ello pone de manifiesto que el principal daño cerebral es irreversible y que todos los tratamientos deben dirigirse a reducir el daño secundario originado por el volumen, la citotoxicidad y la hidrocefalia.

CLÍNICA

Los síntomas de la HIC se pueden dividir en síntomas generales y focales. Los síntomas generales consisten en dolor de cabeza y, en el caso de un importante efecto de masa, la reducción del nivel de conciencia y vómitos. Los síntomas focales dependerán de la localización del hematoma. Clínicamente es difícil distinguir una hemorragia de un infarto cerebral, pero si el paciente presenta un déficit focal repentino que aumenta gradualmente durante minutos a horas, abarca varios territorios vasculares y además se acompaña de vómitos y cefalea es más indicativa de HIC. El dolor de cabeza es más frecuente en las HIC que en los ictus isquémicos, pero es aún más frecuente en la hemorragia subaracnoidea, donde el dolor de cabeza es típicamente hiperagudo y muy intenso. Hay que tener especial cuidado con el nivel de alerta en pacientes con hematomas en la fosa craneal posterior, o sangre en la región intraventricular, ya que estos pacientes suelen desarrollar hidrocefalia secundaria que puede llevar al coma.

Un estudio prospectivo analizó la prevalencia de síntomas focales en las HIC (68). Las hemorragias de ganglios basales suelen presentarse con síntomas motores e hipertensión. Las hemorragias lobulares se asocian con crisis epilépticas, un desarrollo gradual de los síntomas e hipertensión; las hemorragias cerebelosas a menudo se presentan como ataxia, vértigo y síntomas sensoriales. Las hemorragias talámicas se asociaron con síntomas puramente sensitivos. Algo común a todos los lugares es que la disminución del nivel de conciencia tendrá lugar cuando el volumen del hematoma alcance un determinado tamaño. Este volumen varía de un lugar a otro en función de la proximidad a centros que regulan el nivel de alerta.

DIAGNÓSTICO

LOCALIZACIÓN

Aproximadamente el 50% de las HIC se localizan en las regiones profundas de los hemisferios cerebrales (40% a nivel del putamen, cápsula interna y caudado, y 10% en el tálamo); un 40% son lobulares (con mayor frecuencia parie-

tales y occipitales que frontales y temporales) y el 10% son infratentoriales (cerebelosas y protuberanciales) (fig. 10-3). La ubicación de la hemorragia puede establecer una posible etiología del hematoma. Hematomas localizados en la zona de los ganglios basales se asocian con mayor frecuencia con la hipertensión crónica y el desarrollo de lipohialinosis en las arterias lenticuloestriadas. Por regla general, la angiopatía por depósito de amiloide produce hematomas lobulares en personas de edad avanzada. Cuando el hematoma se acompaña de sangre en la región subaracnoidea a menudo la causa será la rotura de un aneurisma o malformaciones arteriovenosas. Las HIC secundarias a tumores a menudo tienen un

edema perilesional mayor del que cabría esperar por la evolución natural de un hematoma espontáneo y se encuentra con más frecuencia en lugares no habituales para los hematomas hipertensivos (69).

NEUROIMAGEN

Tomografía computarizada

El diagnóstico de la HIC se hace por TC. Esta técnica permite identificar la localización precisa de la hemorragia y sus efectos (efecto masa, edema, extensión ventricular y subaracnoidea). Mediante la imagen de TC aplicando una simplificación del volumen del elipsoide

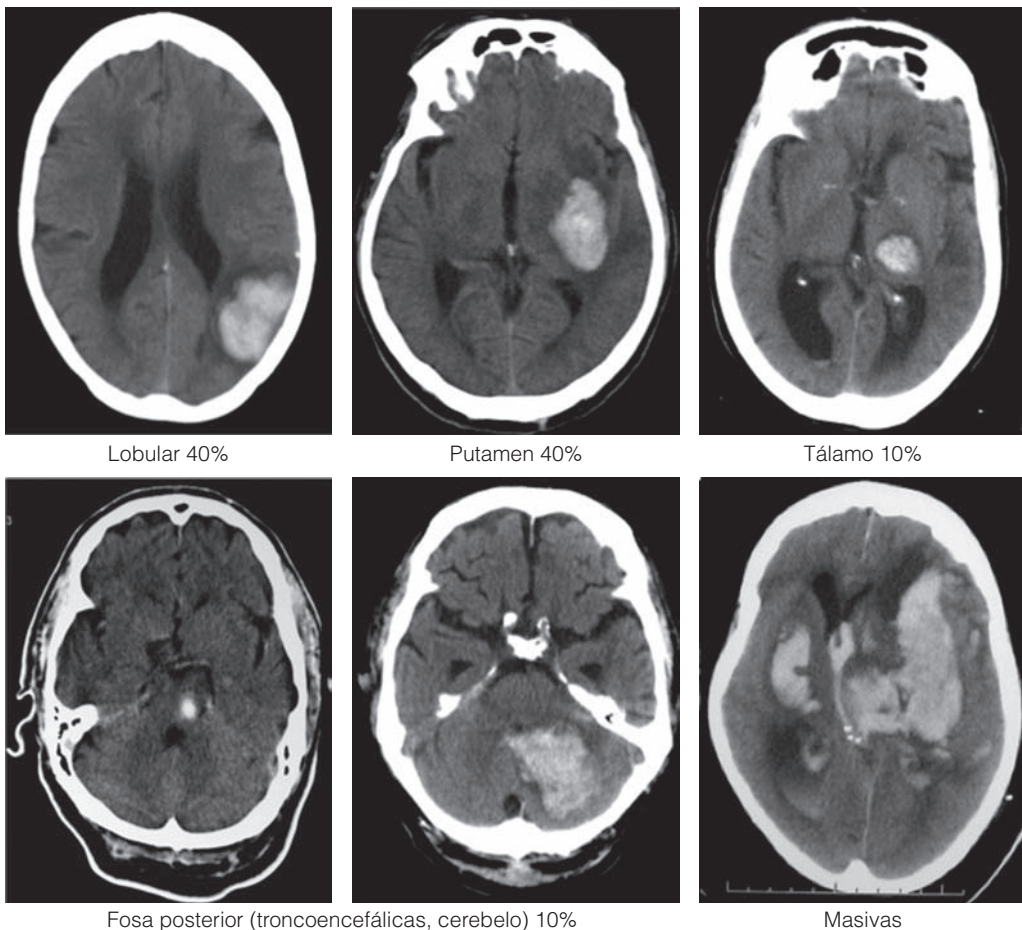


Figura 10-3 Localizaciones habituales de la hemorragia intracerebral.

podemos calcular el volumen del hematoma (fig. 10-4). El uso de contraste ofrece además la posibilidad de diagnosticar algunas causas de HIC, como las secundarias a malformaciones arteriovenosas (MAV) o tumores. La imagen característica de la HIC en la TC en las primeras horas de evolución es el aumento homogéneo de la densidad en el parénquima cerebral debido a la hemoglobina que contiene la sangre extravasada. En los días siguientes, el hematoma está habitualmente rodeado de un halo de hipodensidad que representa edema o suero extravasado. Después de unas semanas, la densidad elevada del hematoma comienza a disminuir, siempre desde la periferia al centro. Dependiendo del volumen de la HIC, el hematoma se hace isodensito en un período comprendido entre las 2 semanas y los 2 meses. El estado final de la evolución de la HIC en la TC es la reabsorción completa del tejido necrótico y hemorrágico, lo que origina una

cavidad residual, indistinguible de un infarto cerebral antiguo (70).

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) permite añadir información sobre el momento evolutivo de la HIC. Esta ventaja se debe a las diferentes imágenes que ofrece el catabolismo de la hemoglobina. En las HIC hiperagudas (horas) el hematoma es rico en hemoglobina saturada en oxígeno (oxihemoglobina) y la RM muestra imágenes de hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2. En las HIC agudas (días), la oxihemoglobina se va reduciendo, desde el centro a la periferia, a deoxihemoglobina, lo que en la RM se aprecia como una imagen de hiposeñal en T2, rodeado de un anillo de hiperseñal que corresponde al edema. En esta fase, la hiposeñal en T2 coincide con la hiperdensidad en la TC. En las HIC subagudas (semanas), la deoxihemoglobina se va transformando en metahemoglobina desde la periferia hasta el centro. Como resultado se aprecia en la RM una hiperseñal periférica en T1, que progresivamente va afectando a la totalidad del hematoma. En las HIC crónicas (meses) todas las moléculas de hemoglobina se han transformado en hemosiderina y esta modificación bioquímica se correlaciona con una marcada hiposeñal en las imágenes ponderadas en T2 (tabla 10-3). La RM tiene la ventaja añadida de visualizar, con mayor precisión que en la TC, malformaciones arteriovenosas o tumores subyacentes a las HIC (71). Recientemente se han desarrollado secuencias de RM que permiten una gran especificidad diagnóstica en hemorragias agudas (<6 h). Estas secuencias de eco de gradiente detectan el efecto paramagnético de la deoxihemoglobina y metahemoglobina (72). Estas lesiones hiperagudas se ven típicamente como un *core* de intensidad heterogénea que corresponde a la sangre extravasada más recientemente que contiene una importante cantidad de oxihemoglobina, rodeado por un ribete de hipodensidad que corresponde a la sangre que contiene más deoxihemoglobina y por lo tanto mayor efecto paramagnético (fig. 10-5). Esta secuencia además tiene una alta sensibilidad para la detección de pequeños (<0,5 cm) sangrados crónicos parenquimatosos (*microbleeds*) (73). La importancia que tiene el



Figura 10-4 Cálculo del volumen del hematoma. c, número de cortes de 1 cm en los que se aprecia la hemorragia intracerebral. Todas las medidas deben expresarse en centímetros y el volumen se expresa en mililitros.

Tabla 10-3 Tiempo de evolución del hematoma en función de la resonancia magnética (secuencias T1 y T2)

	Tiempo	T1	T2
Hiperagudo (horas)	Oxi-Hb con edema circundante	Hipointenso	Hiperintenso
Agudo (días)	Deoxi-Hb con edema circundante	Hipointenso	Hipointenso con anillo hiperintenso
Subagudo (semanas)	Meta-Hb	Hiperintenso	Hipointenso/hiperintenso
Crónico (años)	Hemosiderina con cavidad	Hipointenso	Hipointenso. Cavidad hiperintensa

Hb, hemoglobina.

hallazgo de estas lesiones todavía no está aclarado. Se puede indicar un mayor riesgo de HIC y ser un marcador de enfermedad de los vasos pequeños y angiopatía por depósito de amiloide. Sin embargo, también existe una asociación entre la hipertensión y *microbleeds* (5,74).

Angiografía cerebral

Debido a que dicha técnica no está exenta de morbimortalidad debe reservarse para aquellos

casos en los que exista sospecha de que la hemorragia sea secundaria a MAV, aneurismas u otras alteraciones vasculares. En pacientes menores de 45 años, la realización de una angiografía nos va a dar el diagnóstico en el 50%, mientras que para los pacientes mayores de 45 años sólo será de utilidad en el 18% (75). Sin embargo, gracias a las nuevas técnicas de reconstrucción angiográfica de imágenes de TC o de RM, la angiografía cada vez tiene menor indicación.

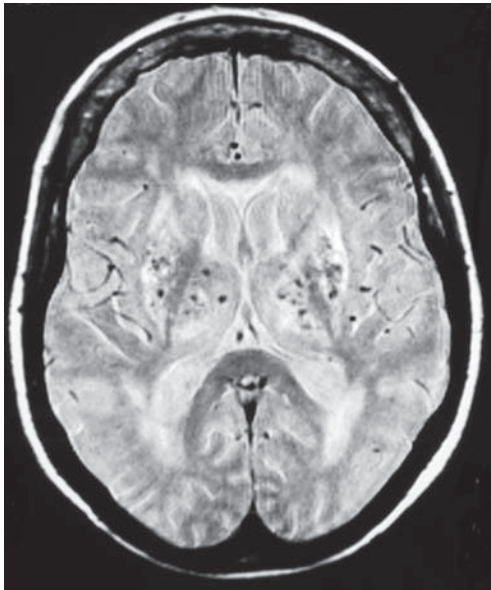


Figura 10-5 Paciente con antecedentes de hipertensión arterial. Secuencia de resonancia magnética de eco de gradiente. Presencia de múltiples microsangrados en ganglios basales.

© EL SEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Existen cinco áreas de interés en el abordaje terapéutico de la HIC: medidas de tratamiento general (similares a las del ictus isquémico agudo); prevención y tratamiento de las complicaciones tanto neurológicas como médicas; prevención secundaria precoz para reducir la incidencia de recurrencia de la HIC; rehabilitación precoz, y terapéutica específica para disminuir el crecimiento de la HIC (76).

MEDIDAS GENERALES

Soporte vital

El primer aspecto a tener en cuenta en el tratamiento médico es la estabilización de la respiración y la circulación. La intubación precoz puede ser útil en muchos casos de grandes HIC en los que existe un bajo nivel de conciencia y la disminución de los reflejos que protegen la vía aérea facilita la aparición de neumonías

■ Urgencias neurológicas

aspirativas. De forma general en pacientes con escala de Glasgow inferior a ocho está indicada la intubación endotraqueal y la aspiración de contenido gástrico. La intubación endotraqueal debe realizarse después de la administración de fármacos que bloqueen el reflejo traqueal (p. ej., tiopental o lidocaína intravenosa) que condiciona aumento de la presión intracraneal (PIC) y agravamiento de la lesión neurológica.

Monitorización clínica

Debido al elevado porcentaje de pacientes que se deterioran en las primeras horas, el nivel de conciencia y el déficit neurológico deben valorarse periódicamente, mediante monitorización neurológica, al menos durante las primeras 72 h de evolución. La escala neurológica del National Institute of Health (NIHSS) (77) para el déficit neurológico y la escala de Glasgow para el nivel de conciencia son las escalas más recomendables, tanto por su sencillez, como por su fiabilidad (78).

Control de la homeostasis

El término mantenimiento de la homeostasis se refiere a todas aquellas estrategias encaminadas a estabilizar al paciente crítico para evitar problemas sistémicos que pueden influenciar negativamente sobre la evolución del ictus hemorrágico. Los aspectos sobre los que debemos incidir incluyen: control de oxigenación, presión arterial, glucemia y temperatura.

Oxigenación

La hipoxia empeora la PIC al originar aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC), por lo que es necesaria una adecuada oxigenación en los pacientes con disminución de la PAO_2 . Esto puede conseguirse con oxígeno por vía nasal o, si está indicado, mediante ventilación asistida (79).

Control de la presión arterial

El control de la presión arterial (PA) es uno de los puntos más conflictivos en el manejo de la HIC. La mayoría de los pacientes con HIC presentan hipertensión arterial en el momento del ingreso; muchos pacientes son previamente hipertensos y, además, el propio aumento de la PIC origina hipertensión arterial (efecto de

Cushing). Sin embargo, cifras elevadas de PA tienen un efecto beneficioso sobre la perfusión tisular del tejido que rodea al hematoma, por lo tanto es difícil establecer unos criterios claros del manejo de la PA. Los valores de presión arterial que requieren tratamiento en la HIC no han sido establecidos, pero se recomienda la administración de antihipertensivos en pacientes con presión arterial sistólica superior a 180 mmHg o diastólica mayor de 105 mmHg (76); este tratamiento debe hacerse con fármacos que no produzcan vasodilatación cerebral, ni que originen hipotensión brusca; los más utilizados en nuestro medio son: labetalol intravenoso (10 mg en bolo seguido de 10 mg intravenosos cada 10 min hasta un máximo de 300-400 mg/día) o urapidilo intravenoso (12,5-20 mg en bolo que puede repetirse cada 5 min o una perfusión continua a 9-30 mg/h). En casos de hipertensión arterial grave puede utilizarse el nitroprusiato sódico intravenoso (una ampolla de 50 mg en 450 ml de suero glucosado al 5% en bomba de infusión comenzando a un ritmo de infusión de 5-10 ml/h y aumentando 5 ml/h cada 5 min hasta controlarla). En pacientes con insuficiencia cardíaca, sospecha de disección aórtica, infarto agudo de miocardio o insuficiencia renal aguda grave debemos mantener las tensiones en unos límites inferiores.

Control de la glucemia

El control de la glucemia es importante en la fase aguda de la HIC. Debe evitarse la hiperglucemia por el riesgo de aumentar el daño cerebral mediado por la glucosa (80). De forma empírica se recomienda tratar la hiperglucemia por encima de 140 mg/dl con pautas de insulina rápida y tratar la hipoglucemia por debajo de 70 mg/dl con suero glucosado al 10-20% (76,81).

Control de la temperatura

El control de la temperatura en la fase aguda de la HIC tiene gran importancia para evitar el deterioro neurológico del paciente. La fiebre, independientemente de su causa, se asocia a un grave perjuicio neurológico y mal pronóstico (82), por lo que, además de su tratamiento etiológico, requiere un urgente tratamiento sintomático con fármacos antipiréticos como el

paracetamol o metamizol (2 g intravenosos cada 8 h) (81). La hipotermia se ha ensayado como tratamiento de las lesiones cerebrales graves para facilitar el control de la PIC y como un posible efecto neuroprotector (83). Una hipotermia de 32-34 °C puede ser eficaz en la reducción de la hipertensión intracraneal refractaria, pero su uso a largo plazo (24 a 48 h) se asocia con una tasa relativamente alta de complicaciones como infección pulmonar, alteraciones de la coagulación, desequilibrios hidroelectrolíticos (84). También parece existir riesgo de una hipertensión intracraneal de rebote inducida por la hipotermia cuando se revierte demasiado rápido (85).

Nutrición

Debe instaurarse lo antes posible la dieta, mejor por vía enteral, para mantener un buen control de la nutrición, evitar la desnutrición, alteraciones inmunológicas y alteraciones tróficas, como las úlceras de decúbito. En pacientes con aumento de la PIC, las dietas por vía enteral deben llevar poco líquido para evitar el aumento del volumen circulatorio.

MEDIDAS ESPECÍFICAS

Normalización de la coagulación

El crecimiento de la hemorragia puede contribuir a un deterioro neurológico precoz, por lo que debe corregirse rápidamente cualquier alteración de la coagulación. Los pacientes que han recibido heparina intravenosa y tienen un tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado deben ser tratados con sulfato de protamina en dosis de 1 mg por cada 100 unidades internacionales de heparina presente en plasma; la inyección debe ponerse muy lentamente (10 min) y no exceder los 50 mg, por el riesgo de hipotensión arterial grave. Los pacientes tratados con anticoagulantes orales recibirán vitamina K intravenosa y, si es necesario, plasma fresco (10-20 ml/kg). En pacientes tratados con trombolíticos puede ser necesaria la administración de cuatro a seis unidades de plasma fresco y una unidad de plaquetas. Algunos autores recomiendan en las HIC por trombolíticos la administración de ácido ami-

nocaproico (5 g intravenosos en 1 h, seguidos de 1 g/h hasta el control de la hemorragia); la eficacia de este tratamiento no está demostrada y presenta un elevado riesgo de trombosis venosas profundas y embolismo pulmonar. Los pacientes con trombocitopenia deben recibir unidades de plaquetas (86). En pacientes en los que no existen trastornos de la coagulación, teóricamente, un tratamiento hemostático muy precoz puede contribuir a minimizar el incremento del volumen del hematoma y consecuentemente mejorar el pronóstico (87). Diversos agentes como el plasma fresco congelado, concentrado de protrombina o factor IX, crioprecitados, ácido aminocaproico, ácido trixenámico, aprotinina y factor VII recombinante activado (rFVIIa) podrían ser útiles. Sin embargo, el único que hasta el momento ha demostrado utilidad es el factor VII recombinante activado administrado en las primeras 4 h del inicio de la clínica. Dos ensayos clínicos fase II, multicéntricos, doble-ciego, aleatorizados y controlados con placebo han demostrado seguridad y eficacia del rFVIIIa administrado en las 4 primeras h en 88 pacientes con HIC espontánea (88,89). En un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo fueron incluidos 400 pacientes con HIC espontánea y tratados con rFVIIa (40, 80, 160 µg/kg) en las primeras 4 h. Fueron excluidos pacientes con historia de eventos isquémicos. El tratamiento de la HIC con rFVIIa en las primeras 4 h limitó la expansión del hematoma, disminuyó la mortalidad y mejoró el pronóstico funcional a los 3 meses. En el grupo de pacientes tratados se observaron un 7% de eventos tromboembólicos fatales o graves, mientras que en el grupo control sólo el 2% (90). Recientemente, se ha completado la fase III del estudio, donde no se ha demostrado ninguna diferencia en cuanto a la mortalidad y el resultado funcional a pesar de que el factor VIIa redujo significativamente la expansión del hematoma.

Tratamiento neuroprotector

Al igual que en el ictus isquémico, en el ictus hemorrágico se han ensayado numerosos fármacos neuroprotectores (calcioantagonistas, antagonistas de los receptores del glutamato, *scavengers* de radicales libres, fármacos antiin-

■ Urgencias neurológicas

flamatorios, inhibidores de la sintasa del óxido nítrico y factores de crecimiento que bloquean la muerte neuronal) sin que ninguno de ellos haya demostrado eficacia. Un estudio de seguridad con citicolina en HIC supratentoriales fue positivo y se asoció con una tendencia hacia un mejor pronóstico (91). Recientemente han sido comunicados (XVI European Stroke Conference 2007) los resultados del Role of Intravenous Citicoline for Supratentorial Hemorrhage (RICH) que han demostrado en el grupo tratado mejoría en el índice de Barthel medido a los meses en el grupo tratado, sin encontrarse diferencias en cuanto a la mortalidad. El ensayo clínico con un *scavenger* de radicales libres NXY-059 (CHANT, Cerebral Hemorrhage and NXY Treatment) demostró seguridad del fármaco pero no eficacia en cuanto al pronóstico (92). Existen algunas evidencias de que el tratamiento con estatinas puede mejorar el pronóstico funcional de los pacientes con HIC, actuando sobre el edema perihematoma; por ello en la actualidad está en marcha un ensayo clínico que analiza el beneficio de la simvastatina en pacientes con HIC (93,94).

Hipertensión intracraneal

El control del aumento de la PIC es uno de los objetivos del tratamiento médico específico de la HIC. Para mantener constante la PIC en presencia de una masa es necesario que existan una serie de mecanismos de compensación que incluyen la derivación del líquido cefalorraquídeo y de la sangre venosa fuera del espacio intracraneal; esto es la *compliance* de los tejidos intracraneales. Cuando estos mecanismos fallan se produce el aumento de la PIC. El tratamiento del aumento de la PIC se basa en dos aspectos, disminuir de forma activa la PIC y prevenir o tratar factores que pueden contribuir a elevarla. El evitar el aumento de la PIC es fundamental para prevenir el desarrollo de una presión de perfusión cerebral baja (que originará isquemia cerebral), hernias cerebrales y compresión del tronco cerebral (95). Aunque existe una relativa relación entre el nivel de conciencia y la PIC, en la mayoría de las situaciones clínicas la única forma de conocer la existencia de esta complicación es su detec-

ción directa. Existe consenso para indicar la medida de la PIC en todos los pacientes con HIC que presenten una escala de Glasgow inferior o igual a 8.

Elevación de la cabecera de la cama a 30°
Esta sencilla medida mejora el drenaje venoso del cerebro reduciendo la PIC (96).

Hiperventilación

La hiperventilación disminuye la $PACO_2$ originando vasoconstricción cerebral y reducción de la PIC; la vasoconstricción afecta fundamentalmente a áreas cerebrales sanas y en menor grado a áreas isquémicas que han perdido sus mecanismos de autorregulación. La hiperventilación mediante respiración asistida tiene por objeto alcanzar una $PACO_2$ entre 28 y 35 mmHg, seguido de una $PACO_2$ entre 25 y 30 mmHg si persiste el aumento de la PIC. La hiperventilación origina una rápida disminución de la PIC (en menos de 30 min), pero sus efectos sólo persisten unas horas, ya que el pH del líquido cefalorraquídeo tiende a normalizarse a pesar de persistir la hipocapnia arterial. Esto obliga a la instauración simultánea de otras medidas terapéuticas para mantener la PIC controlada. En algunos pacientes, la hiperventilación puede tener un efecto paradójico y aumentar la PIC; esto puede ser debido a la transmisión de ondas de presión positiva desde el pulmón, lo que se controla con la elevación de la posición de la cabeza, y a la hipotensión arterial debida a la disminución de las presiones de llenado de las cavidades cardíacas, lo que se puede prevenir manteniendo un adecuado volumen intravascular (97).

Osmoterapia

La osmoterapia reduce la PIC aumentando la osmolaridad del plasma, lo que consigue desplazar agua del tejido cerebral sano al compartimento vascular. Los fármacos más frecuentemente usados son el manitol y los diuréticos de asa, como la furosemida. El manitol reduce la PIC en 10-20 min y, al mismo tiempo, origina una disminución de la viscosidad sanguínea que se traduce en un aumento del FSC y de la presión de perfusión cerebral. Las dosis recomendadas de manitol al 20% oscilan de 0,7 a 1 g/kg

(250 ml), seguido de 0,3 a 0,5 g/kg (125 ml) cada 3-8 h, para mantener una osmolaridad plasmática de 320 mOsm/l en una situación euvolémica. La furosemida se utilizará si el manitol aislado no puede alcanzar sus objetivos. Los principales inconvenientes de la osmoterapia, que son necesario controlar y tratar adecuadamente, son las alteraciones en el volumen plasmático y en los electrolitos y la hipotensión arterial. La supresión de la osmoterapia debe hacerse gradualmente en torno a los 5 días, para evitar un fenómeno de rebote (95,98).

Sedación

La sedación con fármacos intravenosos como benzodiazepinas, barbitúricos, narcóticos y butirofenonas reducen el metabolismo cerebral y disminuyen el FSC y la PIC; sin embargo, presentan gran cantidad de problemas, como hipotensión arterial, infecciones respiratorias e interferencia con la exploración neurológica. Los barbitúricos son los fármacos más empleados, debido a su eficacia y a que, además, son inhibidores de los radicales libres. El tiopental, en dosis de 1-5 mg/kg, origina disminución de la presión intracraneal en segundos y mantiene su efecto durante unos minutos; la rapidez y brevedad de su efecto lo hace útil para bloquear el aumento de la presión intracraneal en maniobras como la intubación endotraqueal o la aspiración de secreciones. Si es precisa una sedación más prolongada se utiliza el pentobarbital (99).

Ventriculostomía y drenaje

La ventriculostomía y el drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR) sólo están indicados en pacientes con HIC que desarrollen aumento de la PIC, hidrocefalia y disminución del nivel de conciencia. Las hemorragias intraventriculares, asociadas con alta mortalidad, con frecuencia desarrollan aumento de PIC por hidrocefalia y requieren la colocación de drenajes de LCR. El efecto beneficioso sobre la hidrocefalia y la PIC se ve contrarrestado por la frecuencia con la que se obstruyen y se infectan los catéteres (100).

Prevención del aumento de la PIC

Los factores que contribuyen al aumento de la PIC son la hipertensión arterial, la hipoxia, las

convulsiones, la fiebre, la posición horizontal de la cabeza y el aumento de la presión intratorácica. El control de todos ellos se ha descritos anteriormente.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la HIC todavía está por definir. Desde los trabajos clásicos que concluían que la descompresión quirúrgica de una HIC no mejoraba el pronóstico respecto al tratamiento médico, los avances quirúrgicos y de cuidados intensivos han hecho de la cirugía una alternativa válida en determinados casos. El daño neurológico viene dado por la compresión y la destrucción tisulares; cuando el primero de estos dos mecanismos prevalece, la indicación quirúrgica se seguirá de mejores resultados (101). Hasta el momento sólo existen cuatro ensayos aleatorizados publicados que analicen el beneficio de la cirugía. De estos uno de ellos es muy antiguo (102), de la era pre-TC, por lo que los resultados no son aplicables en la actualidad. Los otros tienen un número escaso de pacientes, 21 pacientes (103), 52 pacientes (104) y 100 pacientes (105). Sólo uno demostró reducción de la mortalidad y mejor pronóstico funcional y sólo los pacientes jóvenes parecen beneficiarse. En 2005 se publicó el estudio STICH. Este es el mayor estudio controlado aleatorio realizado hasta la fecha. Se trata de un estudio multicéntrico (111 centros) en el que se incluyeron pacientes entre 1995 y 2003. El objetivo de este ensayo era poner de manifiesto el papel de la cirugía en la HIC (106). Fueron aleatorizados 1.033 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: HIC espontáneas que pudieran ser aleatorizadas dentro de las primeras 72 h tras el inicio de la clínica, que el neurocirujano no tuviera claro si elegir un tratamiento conservador o quirúrgico, y que el volumen mínimo de la hemorragia fuera de 2 cm de diámetro con Glasgow Coma Score (GCS) >5. Se excluyeron HIC infratentoriales, HIC secundaria y aquellos pacientes con una mala situación clínica. También fueron excluidos aquellos pacientes a los no se les pudo realizar la intervención dentro de las primeras 24 h de la aleatorización. En los pacientes aleatorizados hacia el brazo quirúrgico el cirujano era libre de

decidir sobre la técnica empleada. El objetivo principal del estudio era medir el pronóstico en la Escala Pronóstica de Glasgow (Glasgow Outcome Scale), los objetivos secundarios fueron el pronóstico en función del Índice de Rankin y Barthel y la mortalidad. Estos resultados fueron obtenidos mediante un cuestionario estructurado. La definición de un buen pronóstico fue dicotomizada. El estudio también permitió que los pacientes asignados al azar al grupo de tratamiento conservador pudieran ser operados si su nivel de conciencia disminuía (esto ocurrió en el 25% de los pacientes). Los grupos fueron bien equilibrados en cuanto a edad, GCS, estado neurológico, pronóstico, situación y volumen del hematoma, e historial médico. Los datos fueron analizados en base a la intención de tratar. Seis meses después de la HIC, el 26% de los pacientes del grupo quirúrgico tuvieron un buen pronóstico en comparación con el 24% en el grupo con tratamiento conservador ($p = 0,414$). Tampoco los objetivos secundarios mostraron diferencias entre los grupos. El análisis de subgrupos reveló una significativa mejoría funcional en los pacientes del grupo quirúrgico cuyo hematoma estaba ubicado a menos de 1 cm de la superficie. La principal crítica que se puede hacer al estudio STICH es que el tiempo medio entre el inicio de la clínica y la cirugía fue de 30 h, por lo que todos los mecanismos citotóxicos e inflamatorios ya estaban en marcha. En un trabajo previo en el que se analizaba el beneficio del tratamiento quirúrgico precozmente se vio que operar antes de las primeras 4 h no mostraba ningún efecto beneficioso y por el contrario se asociaba con mayor riesgo de resangrado (107). Otro elemento que cuestiona los resultados es que en base al número de pacientes asignados al azar, en 9 años, con 111 centros implica que cada centro sólo incluyó de media algo más de un paciente/año. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión, se pone de manifiesto que rara vez el neurocirujano se planteaba la duda sobre cuál es el mejor tratamiento. Esto nos hace que debamos ser muy prudentes a la hora de generalizar los resultados de este estudio. Ya está en marcha un nuevo ensayo STICH II donde se intentará dar solución a todos estos problemas

metodológicos centrándose únicamente en hematomas lobulares puros (108). De todo lo expuesto hasta ahora se pueden sacar unas consideraciones generales a tener en cuenta a la hora de valorar el tratamiento quirúrgico: 1) los pacientes con HIC deben ser cuidadosamente estudiados para diferenciar las hemorragias primarias de las secundarias; 2) en cada paciente seleccionado para cirugía se debe realizar una evaluación en términos de supervivencia y función neurológica, y 3) la indicación final de cirugía debe ser una decisión compleja en la que debemos tener en cuenta una serie de factores como: tamaño, afectación neurológica, edad, tiempo de evolución dentro de las primeras 6 h y sobre todo localización. Los resultados de la cirugía en las hemorragias localizadas en ganglios basales no son concluyentes y la mayoría de los estudios no consiguen demostrar diferencias en los resultados. En las HIC mesencefálicas y protuberanciales no está indicada la cirugía. En las HIC lobulares la actitud a seguir va a depender de la localización y el tamaño del sangrado. Los pequeños hematomas con poco efecto masa y que no ocasionen déficits evolutivos, pueden ser tratados médicamente, aunque algunos autores han demostrado mejores resultados, tanto en supervivencia como en recuperación de déficits, utilizando técnicas microquirúrgicas (109). En las HIC cerebelosas, la decisión quirúrgica se basará en el volumen del sangrado, la situación clínica del paciente, su evolución y la presencia o no de hidrocefalia. En pacientes en coma profundo la única actitud quirúrgica si presentan hidrocefalia es la implantación de un drenaje ventricular externo, ya que la cirugía no ha demostrado ser de utilidad. En pacientes conscientes y con un hematoma menor de 3 cm la actitud es conservadora, con vigilancia intensiva del nivel de conciencia y de la presión arterial. Si el hematoma es mayor de 3 cm o el paciente inicia un deterioro clínico, puede ser útil el drenaje quirúrgico del hematoma. Previamente a la cirugía se puede implantar un drenaje ventricular externo a través de un trépano coronal derecho, con el fin de controlar la PIC en tanto no se realiza la intervención quirúrgica (110). Las técnicas para la descompresión y evacuación del hema-

toma han cambiado a lo largo de los años. Actualmente la craniotomía y descompresión estándar es usada generalmente para hematomas lobulares. La evacuación estereotáxica con o sin agentes trombolíticos en hematomas profundos ha demostrado escasa eficacia (111). Las técnicas más novedosas y prometedoras son las pequeñas craniotomías o craniectomías guiadas por sistemas de neuronavegación con técnicas microquirúrgicas o evacuaciones endoscópicas que demostrarán eficacia en la evacuación de hematomas lobulares y profundos, en un futuro cercano (112). En las hemorragias ventriculares, para facilitar el aclaramiento precoz de la sangre de los ventrículos se ha ensayado la administración intraventricular de agentes trombolíticos. Los resultados preliminares no han demostrado mayor mortalidad en estos pacientes (113), pero está en marcha una segunda fase con más pacientes para analizar el beneficio.

PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS COMPLICACIONES

Durante las primeras 72 h de una HIC las complicaciones son la principal causa de mortalidad, por lo que estos pacientes deben seguir una estrecha vigilancia con el fin de prevenir las complicaciones, o en caso de aparición detectarlas y tratarlas lo más precozmente posible. Entre estas complicaciones destacan: hemorragias digestivas, tromboembolismo pulmonar y las crisis comiciales.

Hemorragia digestiva

Las hemorragias digestivas deben prevenirse con protectores de la mucosa gástrica; hay que tener en cuenta que la presencia de un pH gástrico muy alcalino favorece la proliferación bacteriana y el riesgo de neumonía por aspiración (114).

Fenómenos tromboembólicos

Se debe prevenir las tromboflebitis y el tromboembolismo pulmonar con heparina cálcica subcutánea en dosis bajas o con heparinas de bajo peso molecular administradas precozmente. Esta medida no aumenta el riesgo de resangrado (115).

Crisis epilépticas

Las convulsiones originan un aumento de la demanda metabólica cerebral que empeora la lesión neurológica en pacientes con HIC, por lo que deben ser inmediatamente controladas con diacepam intravenoso, seguido de fenitoína intravenosa. Las convulsiones sólo aparecen en las primeras horas de evolución de la enfermedad y principalmente en HIC lobulares o subcorticales superficiales. La profilaxis primaria de estas convulsiones no está indicada y es más adecuado la vigilancia del paciente durante las primeras horas de evolución.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Prevenir desde el primer momento la recurrencia de nuevas HIC es un aspecto muy importante que siempre debemos contemplar. Controlar la hipertensión arterial fuera de la fase hiperaguda es el paso más importante en la prevención de recurrencias (76,81). Evitar el consumo de alcohol y tabaco, así como el uso de drogas simpaticomiméticas (76,81).

PRONÓSTICO

La HIC tiene una alta tasa de mortalidad. Diversos estudios establecen una mortalidad del 30-40% después de 1 mes, aproximadamente el 50% después de 1 año y el 75% después de 11 años (116-118). Esto puede ser estratificado de acuerdo a la edad, el tamaño del hematoma, el GCS, la ubicación del hematoma, sangre intraventricular y otras enfermedades médicas subyacentes. Se han demostrado como factores pronósticos la presión arterial al ingreso (119), el tamaño del hematoma (120) o el volumen de edema (121) entre otros. Existen diferentes herramientas pronósticas que se han desarrollado con la ayuda de los grandes estudios, muchas variables y análisis multivariados para identificar los predictores más potentes de mortalidad. El más conocido y validado es el Intracerebral Hemorrhage Score (ICH Score) (122-126) (tabla 10-4). Desde el ensayo del factor VII, sabemos que aproximadamente el 70% de los pacientes tie-

Tabla 10-4 Intracerebral Hemorrhage Score

Variable pronóstica	Puntuación
Puntuación en la GCS	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Volumen de la HIC (ml)^a	
≥30	1
<30	0
Hemorragia intraventricular^b	
Sí	1
No	0
Origen infratentorial	
Sí	1
No	0
Edad, años	
≥80	1
<80	0
Total	0-6

^aEl volumen de hematoma se calcula con la fórmula ABC/2.

^bLa hemorragia intraventricular se valora como la presencia de sangre en el sistema ventricular en la tomografía computarizada basal.

GCS, Glasgow Coma Score; HIC, hemorragia intracerebral.

nen una escala de Rankin modificada de 4-6 a los 90 días (90). Los pacientes que sobreviven a una HIC presentan una importante disminución en la calidad de vida, no sólo debido a la reducción de la capacidad motora, sino también de la disminución en las funciones cognitivas (127).

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson CS, Chakera TM, Stewart-Wynne EG, Jamrozik KD. Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989-90: incidence and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:936-940.
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993;78:188-191.
- Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19:547-554.
- Waga S, Shimosaka S, Kojima T. Arteriovenous malformations of the lateral ventricle. *J Neurosurg*. 1985;63:185-192.
- Takebayashi S, Kaneko M. Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1983; 14:28-36.
- Takebayashi S. Ultrastructural morphometry of hypertensive medial damage in lenticulostriate and other arteries. *Stroke*. 1985;16:449-453.
- Castillo J, Leira R, Martínez F, Corredera E, Aldrey JM, Noya M. [Prognostic factors in spontaneous intracerebral hemorrhage]. *An Med Interna*. 1994;11:318-321.
- Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1986;17:1078-1083.
- Johnsen SP, Pedersen L, Friis S, Blot WJ, McLaughlin JK, Olsen JH, Sorensen HT. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hospitalization for intracerebral hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke*. 2003;34:387-391.
- Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Christensen K, Gaist D. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke*. 2003;34:379-386.
- Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update. *Stroke*. 2005;36:1801-1807.
- Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillbom M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke*. 2006;37:129-133.
- Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, Inoue T. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2005;65:1000-1004.
- Wong KS, Mok V, Lam WW, Kay R, Tang A, Chan YL, Woo J. Aspirin-associated intracerebral hemorrhage: clinical and radiologic features. *Neurology*. 2000;54:2298-2301.
- Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004;164:880-884.
- Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006;37:256-262.
- 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.

18. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63:1059-1064.
19. Flaherty ml, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:116-121.
20. Kase CS. Bleeding disorders. In: Rase OS, Caplan LR, eds. *Intracerebral hemorrhage*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1994:117-151.
21. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici mg, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282.
22. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329.
23. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;344:1450-1460.
24. Mandybur TI. Cerebral amyloid angiopathy: the vascular pathology and complications. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986;45:79-90.
25. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, Ropper AH, Bird ED, Richardson EPJ. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol*. 1991;30:637-649.
26. Gilbert JJ, Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. I. Cerebral hemorrhage. *Stroke*. 1983;14:915-923.
27. Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke*. 1983;14:924-928.
28. Masuda J, Tanaka K, Ueda K, Omae T. Autopsy study of incidence and distribution of cerebral amyloid angiopathy in Hisayama, Japan. *Stroke*. 1988;19:205-210.
29. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke*. 1987;18:311-324.
30. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342:240-245.
31. Brown RDJ, Wiebers DO, Forbes GS. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. *J Neurosurg*. 1990;73:859-863.
32. Steiger HJ, Tew MJ. Hemorrhage and epilepsy in cryptic cerebrovascular malformations. *Arch Neurol*. 1984;41:722-724.
33. Dobyns WB, Michels VV, Groover RV, Mokri B, Trautmann JC, Forbes GS, Laws ERJ. Familial cavernous malformations of the central nervous system and retina. *Ann Neurol*. 1987;21:578-583.
34. Feldmann E, Broderick JP, Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Brott T, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke*. 2005;36:1881-1885.
35. Hillbom M, Juvela S, Numminen H. Alcohol intake and the risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:223-228.
36. Segal AZ, Chiu RI, Eggleston-Sexton PM, Beiser A, Greenberg SM. Low cholesterol as a risk factor for primary intracerebral hemorrhage: A case-control study. *Neuroepidemiology*. 1999;18:185-193.
37. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WTJ, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007;38:2718-2725.
38. Newman P, Al-Memar A. Intraventricular haemorrhage in pregnancy due to Moya-moya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:686.
39. Memet B, Rudinskaya A, Krebs T, Oelberg D. Wegener granulomatosis with massive intracerebral hemorrhage: remission of disease in response to rituximab. *J Clin Rheumatol*. 2005;11:314-318.
40. Moskowitz SI, Calabrese LH, Weil RJ. Benign angiopathy of the central nervous system presenting with intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol*. 2007;67:522-7; discussion 527-8.
41. Ragoschke-Schumm A, Axer H, Fitzek C, Dichgans M, Peters N, Mueller-Hoecker J, Witte OW, Isenmann S. Intracerebral haemorrhage in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1606-1607.
42. Raabe A, Krug U. Migraine associated bilateral intracerebral haemorrhages. *Clin Neurol Neurosurg*. 1999;101:193-195.
43. Scheid R, Hund-Georgiadis M, von Cramon DY. Intracerebral haemorrhage as a manifestation of Lyme neuroborreliosis? *Eur J Neurol*. 2003;10:99-101.
44. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12:723-725.
45. Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 1994;80:51-57.
46. Rosand J, Eskey C, Chang Y, Gonzalez RG, Greenberg SM, Koroshetz WJ. Dynamic single-section CT demonstrates reduced cerebral blood

- flow in acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14:214-220.
47. Mayer SA, Lignelli A, Fink ME, Kessler DB, Thomas CE, Swarup R, Van Heertum RL. Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage: a SPECT study. *Stroke.* 1998;29:1791-1798.
 48. Zazulia AR, Diringner MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, Grubb RLJ, Powers WJ. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:804-810.
 49. Schellinger PD, Fiebach JB, Hoffmann K, Becker K, Orakcioglu B, Kollmar R, Juttler E, Schramm P, Schwab S, Sartor K, Hacke W. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? *Stroke.* 2003;34:1674-1679.
 50. Nilsson OG, Polito A, Saveland H, Ungerstedt U, Nordstrom CH. Are primary supratentorial intracerebral hemorrhages surrounded by a biochemical penumbra? A microdialysis study. *Neurosurgery.* 2006;59:521-8; discussion 521-8.
 51. Kim-Han JS, Kopp SJ, Dugan LL, Diringner MN. Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2006;37:2457-2462.
 52. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, Wu HM, Huang SC, Martin NA, Glenn TC, McArthur DL, Hovda DA. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:763-774.
 53. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997;28:1-5.
 54. Zazulia AR, Diringner MN, Derdeyn CP, Powers WJ. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1999;30:1167-1173.
 55. Inaji M, Tomita H, Tone O, Tamaki M, Suzuki R, Ohno K. Chronological changes of perihematomal edema of human intracerebral hematoma. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:445-448.
 56. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE, Broderick JP, Brott TG. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. *Stroke.* 1996;27:490-497.
 57. Sansing LH, Kaznatcheeva EA, Perkins CJ, Komaroff E, Gutman FB, Newman GC. Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment. *J Neurosurg.* 2003;98:985-992.
 58. Carhuapoma JR, Barker PB, Hanley DF, Wang P, Beauchamp NJ. Human brain hemorrhage: quantification of perihematoma edema by use of diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1322-1326.
 59. Carhuapoma JR, Hanley DF, Banerjee M, Beauchamp NJ. Brain edema after human cerebral hemorrhage: a magnetic resonance imaging volumetric analysis. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15:230-233.
 60. Carhuapoma JR, Wang PY, Beauchamp NJ, Keyl PM, Hanley DF, Barker PB. Diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2000;31:726-732.
 61. Castillo J, Davalos A, Alvarez-Sabin J, Pumar JM, Leira R, Silva Y, Montaner J, Kase CS. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2002;58:624-629.
 62. 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;63:461-467.
 63. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2006;5:53-63.
 64. Wang J, Tsirka SE. Neuroprotection by inhibition of matrix metalloproteinases in a mouse model of intracerebral haemorrhage. *Brain.* 2005;128:1622-1633.
 65. Lee KR, Colon GP, Betz AL, Keep RF, Kim S, Hoff JT. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg.* 1996;84:91-96.
 66. Lee KR, Kawai N, Kim S, Sagher O, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg.* 1997;86:272-278.
 67. 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.
 68. Arboix A, Comes E, Garcia-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Balcells M, Targa C. Site of bleeding and early outcome in primary intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand.* 2002;105:282-288.
 69. Ronning P, Sorteberg W, Nakstad P, Russell D, Helseth E. Aspects of intracerebral hematomas--an update. *Acta Neurol Scand.* 2008;118:347-361.
 70. Herold S, von Kummer R, Jaeger C. Follow-up of spontaneous intracerebral haemorrhage by computed tomography. *J Neurol.* 1982;228:267-276.
 71. Zyed A, Hayman LA, Bryan RN. MR imaging of intracerebral blood: diversity in the temporal pattern at 0.5 and 1.0 T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12:469-474.
 72. Patel MR, Edelman RR, Warach S. Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. *Stroke.* 1996;27:2321-2324.
 73. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, Leary MC, Starkman S, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Liebeskind DS, Alger JR, Vinuela F. Magnetic resonance imaging

- detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke*. 2002;33:95-98.
74. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006;66:165-171.
 75. Zhu XL, Chan MS, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke*. 1997;28:1406-1409.
 76. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - 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.
 77. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25:2220-2226.
 78. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Tew J, Duldner J, Huster G. Management of intracerebral hemorrhage in a large metropolitan population. *Neurosurgery*. 1994;34:882-7; discussion 887.
 79. Diringner MN. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. *Crit Care Med*. 1993;21:1591-1603.
 80. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med*. 1983;74:540-544.
 81. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M. 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;38:2001-2023.
 82. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2000;54:354-361.
 83. Gupta R, Jovin TG, Krieger DW. Therapeutic hypothermia for stroke: do new outfits change an old friend? *Expert Rev Neurother*. 2005;5:235-246.
 84. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke*. 2001;32:2033-2035.
 85. Steiner T, Friede T, Aschoff A, Schellinger PD, Schwab S, Hacke W. Effect and feasibility of controlled rewarming after moderate hypothermia in stroke patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *Stroke*. 2001;32:2833-2835.
 86. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1992;23:972-977.
 87. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:224-229.
 88. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis S, Diringner MN, Skolnick BE, Steiner T. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005;36:74-79.
 89. Mayer SA, Brun NC, Broderick J, Davis SM, Diringner MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage: US phase IIA trial. *Neurocrit Care*. 2006;4:206-214.
 90. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringner MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005;352:777-785.
 91. Secades JJ, Alvarez-Sabin J, Rubio F, Lozano R, Davalos A, Castillo J. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:380-385.
 92. Lyden PD, Shuaib A, Lees KR, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta JC, Ashwood TJ, Hardemark HG, Svensson HH, Rodichok L, Wasiewski WW, Ahlberg G. Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT Trial. *Stroke*. 2007;38:2262-2269.
 93. Naval NS, Abdelhak TA, Urrunaga N, Zeballos P, Mirski MA, Carhuapoma JR. An association of prior statin use with decreased perihematomal edema. *Neurocrit Care*. 2008;8:13-18.
 94. Naval NS, Abdelhak TA, Zeballos P, Urrunaga N, Mirski MA, Carhuapoma JR. Prior statin use reduces mortality in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8:6-12.
 95. Wijman CAC, Kase CS. Intracerebral hemorrhage: medical considerations. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*. New York: Churchill-Livingstone; 1998:1359-1372.
 96. Moraine JJ, Berre J, Melot C. Is cerebral perfusion pressure a major determinant of cerebral blood flow during head elevation in comatose patients with severe intracranial lesions? *J Neurosurg*. 2000;92:606-614.
 97. Piotrowski WP, Rochowanski E. Operative results in hypertensive intracerebral hematomas in patients over 60. *Gerontology*. 1996;42:339-347.
 98. Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, Chang CM, Cheung RT, Fong KY. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke*. 1992;23:967-971.
 99. Schwab S, Spranger M, Schwarz S, Hacke W. Barbiturate coma in severe hemispheric stroke: useful or obsolete? *Neurology*. 1997;48:1608-1613.
 100. Adams RE, Diringner MN. Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology*. 1998;50:519-523.

■ Urgencias neurológicas

101. Brambilla GL, Rodriguez y Baena R, Sangiovanni G, Rainoldi F, Locatelli D. Spontaneous intracerebral hemorrhage: medical or surgical treatment. *J Neurosurg Sci.* 1983;27:95-101.
102. McKissock W, Richradson A, Taylor J. Primary intracerebral hemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet.* 1961;2:221-226.
103. Batjer HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. *Arch Neurol.* 1990;47:1103-1106.
104. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurna T, Kaste M, Troupp H. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg.* 1989;70:755-758.
105. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleiner R, Schneider G, Holzer P, Bone G, Mokry M, Korner E, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg.* 1989;70:530-535.
106. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH. 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;365:387-397.
107. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2001;56:1294-1299.
108. Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:169-174.
109. Steiger HJ. [Surgical therapy of intracerebral hemorrhages]. *Ther Umsch.* 1996;53:597-599.
110. Unwin DH, Batjer HH, Greenlee RGJ. Management controversy. Medical versus surgical therapy for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 1992;3:533-537.
111. Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke.* 2003;34:968-974.
112. Broderick JP, Adams HPJ, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Tilley B, Zabramski JM, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1999; 30:905-915.
113. Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, Bullock R, Schmutzhard E, Pfaufler B, Keyl PM, Tuhim S, Hanley DF. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-Day survival. *Stroke.* 2000;31:841-847.
114. Kaufman HH. Treatment of deep spontaneous intracerebral hematomas. A review. *Stroke.* 1993;24:I101-6; discussion I107-8.
115. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:466-467.
116. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2002;59:205-209.
117. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Saveland H. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *J Neurosurg.* 2002;97:531-536.
118. McGuire AJ, Raikou M, Whittle I, Christensen MC. Long-term mortality, morbidity and hospital care following intracerebral hemorrhage: an 11-year cohort study. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:221-228.
119. Barton CW, Hemphill JCr. Cumulative dose of hypertension predicts outcome in intracranial hemorrhage better than American Heart Association guidelines. *Acad Emerg Med.* 2007;14:695-701.
120. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66:1175-1181.
121. Gebel JMJ, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J, Broderick JP. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2002;33:2636-2641.
122. Hemphill JCr, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001;32:891-897.
123. Clarke JL, Johnston SC, Farrant M, Bernstein R, Tong D, Hemphill JCr. External validation of the ICH score. *Neurocrit Care.* 2004;1:53-60.
124. Godoy DA, Boccio A. ICH score in a rural village in the Republic of Argentina. *Stroke.* 2003;34:e150-1; author reply e150-1.
125. Jamora RD, Kishi-Generao EMJ, Bitanga ES, Gan RN, Apaga NE, San Jose MC. The ICH score: predicting mortality and functional outcome in an Asian population. *Stroke.* 2003;34:6-7; author reply 6-7.
126. Fernandes H, Gregson BA, Siddique MS, Mendelow AD. Testing the ICH score. *Stroke.* 2002;33:1455-6; author reply 1455-6.
127. Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke.* 2006;37:193-198.