
Nuevas perspectivas en el manejo de la hemorragia intracraneal

New perspectives on intracerebral haemorrhage

R. Muñoz, J. Gállego, M. Herrera

RESUMEN

La hemorragia cerebral se produce por la ruptura espontánea de un vaso intracraneal. Representa aproximadamente el 15% de todos los ictus, siendo la entidad que asocia una mayor morbimortalidad. De entre todos los predictores de mal pronóstico descritos, el más determinante es el volumen inicial del sangrado. Diversos trabajos muestran como, a diferencia de lo que se creía hasta no hace mucho tiempo, este sangrado no se autolimita en los primeros minutos, sino que progresa en hasta un 38% de casos, produciendo un deterioro significativo. Por lo tanto, uno de los objetivos prioritarios en el tratamiento de la hemorragia cerebral debería de ser, en primer lugar, la detección precoz de aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de presentar un crecimiento precoz de la hemorragia y en segundo lugar, la actuación precoz sobre aquellos factores que facilitan este crecimiento. En este trabajo revisamos los últimos hallazgos en la fisiopatología del crecimiento precoz y analizamos la evidencia disponible respecto a los nuevos tratamientos que, como el factor VII recombinante, tienen como objeto la reducción del volumen del sangrado.

Palabras clave. Hematoma cerebral. Factor VII. Hipertensión arterial. Angiopatía amiloide. Coagulación.

ABSTRACT

Intracerebral haemorrhage (ICH) results from the spontaneous rupture of an intracranial vessel. It comprises about 15% of all cerebrovascular diseases, and carries the highest risk of mortality and morbidity. ICH volume is the strongest single predictor of a bad outcome. Recent evidence shows that haematoma expansion is associated with early neurological deterioration and it occurs in 38% of patients. Ultra-early haemostatic agents such as recombinant factor VII (rFVII) may have a role in ICH management; although further clinical trials are required for it to be used in routine management. This article reviews its pathophysiology and natural history, and the evidence supporting recent advances in medical and surgical management for spontaneous ICH.

Key words. Brain haematoma. Factor VII. Arterial hypertension. Amyloid angiopathy. Haemostasis.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 1): 47-59.

Servicio de Neurología. Hospital de Navarra

Correspondencia:

Roberto Muñoz Arrondo
Servicio de Neurología
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848422292
Fax: 848422303
E-mail: robertoprovisional@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intracerebral (HIC) es la formación de una colección de sangre dentro del parénquima cerebral, producida por una rotura vascular espontánea, no traumática. Puede estar contenida totalmente en el interior del tejido cerebral, o abrirse al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo, pero el epicentro es siempre el tejido nervioso, lo que la diferencia de la hemorragia subaracnoidea y de la hemorragia intraventricular primaria¹.

Se clasifican como primarias o secundarias según la causa del sangrado. Las primarias son las más frecuentes (78-88%) y son debidas a la rotura de cualquier vaso de la red vascular normal del encéfalo, cuya pared se ha debilitado por procesos degenerativos secundarios habitualmente a hipertensión arterial (HTA) o una angiopatía amiloide. Las secundarias se asocian a tumores, malformaciones arteriovenosas (MAV), alteraciones en la coagulación, abuso de drogas o sangrados en el interior de una isquemia; están producidas por la rotura de vasos congénitamente anormales, neoformados o con inflamación de su pared o por alteraciones en el sistema de coagulación. Son menos frecuentes, pero es necesario identificarlas puesto que requieren un tratamiento específico.

La incidencia de la HIC varía en función del país, la raza y el sexo, y se relaciona estrechamente con la prevalencia de la HTA. Supone el 15% de todos los ictus. En nuestro medio, la tasa de incidencia anual ajustada por edad oscila entre 11 y 31 casos por cien mil habitantes². Y, al igual que ocurre con el ictus isquémico, aumenta exponencialmente con la edad³. Además

es el tipo de ictus asociado a mayor mortalidad, oscilando entre el 40 y el 50%⁴, ocurriendo más de la mitad de los fallecimientos en las primeras 48 horas. Entre los supervivientes, únicamente un 10% serán independientes al mes, y tan solo un 20% a los 6 meses⁴.

El factor de riesgo más importante de las HIC para todos los grupos de edad, sexo y raza es la HTA, estando presente en al menos el 60% de los casos (Tabla 1). La HTA sistólica y diastólica es la que conlleva un riesgo más elevado de HIC, seguida de la elevación aislada de la presión arterial sistólica. La HTA crónica condiciona alteraciones degenerativas de la pared de las arteriolas, denominadas genéricamente arterioesclerosis. Este proceso incluye un conjunto de lesiones histológicas, como la hialinosis, la necrosis fibrinoide, la lipohialinosis, la microateromatosis y los microaneurismas de Charcot-Bouchard. Estas alteraciones de la pared arteriolar favorecen la obstrucción vascular, la cual produce infartos lacunares, isquemia de la sustancia blanca periventricular y subcortical profunda (leucoaraiosis), así como rotura vascular con HIC. La HTA también puede ocasionar HIC de forma aguda al incidir sobre pequeñas arteriolas no protegidas por la hipertrofia de sus paredes y ésta es la causa de algunas hemorragias, como las provocadas por drogas o las que siguen al tratamiento con endarterectomía.

La angiopatía cerebral amiloidea constituye otra importante causa de HIC relacionada con el depósito de material amiloide en los vasos leptomeníngeos y corticales, y adquiere cada vez mayor importancia. En España, la forma esporádica de

Tabla 1. Causas habituales de hemorragia espontánea.

Hipertensión
Angiopatia congófila
Transformación hemorrágica del ictus isquémico
Coagulopatías
Malformaciones vasculares
Vasculitis
Hemorragia intratumoral
Alcoholismo
Drogas simpaticomiméticas

esta angiopatía cerebral es causa de más del 10% de las HIC en el anciano. Este tipo de hemorragias se localizan a nivel subcortical, son frecuentemente recidivantes y múltiples, y aparecen fundamentalmente en ancianos. Otras causas menos frecuentes de HIC son las malformaciones arteriovenosas (MAV), los aneurismas, algunos tumores intracraneales y las vasculitis. Otro factor de riesgo importante de HIC es el alcohol, que actúa de manera dosis-dependiente, en probable relación con su asociación con la HTA y coagulopatía por afectación hepática. Las coagulopatías congénitas como la hemofilia, o adquiridas, como la púrpura trombocitopénica idiopática son causa del 6-20% de las HIC. También es causa de HIC la administración de fármacos antitrombóticos, especialmente los anticoagulantes orales y los fibrinolíticos. Los antiagregantes plaquetarios también se asocian con una mayor tendencia a originar HIC.

En los últimos años se aprecia una disminución de la mortalidad por HIC, posiblemente relacionada con el mejor control de la HTA. Sin embargo, a pesar del mejor control de los factores de riesgo clásicos, su incidencia aumenta, en probable relación con el aumento de edad de la población. Hay que destacar también que existe un elevado número de ancianos tratados con anticoagulantes y esta circunstancia podría también modificar sus características epidemiológicas¹.

La importancia de estos datos contrasta con el hecho de la poca atención que la HIC ha merecido. Un hecho significativo es que, a diferencia de lo que ha ocurrido con el ictus isquémico, la mayoría de las guías de tratamiento continúan insistiendo fundamentalmente en medidas paliativas y de mantenimiento, echándose de menos la presencia de fármacos que actúen directamente sobre los mecanismos fisiopatológicos causantes del sangrado. Afortunadamente, en los últimos 10 años se han desarrollado diversos ensayos clínicos que han venido a cambiar la percepción de esta realidad⁵. En esta revisión nos hemos propuesto analizar los últimos avances en el conocimiento fisiopatológico de esta entidad y en las posibles medidas terapéuticas

específicas que pueden surgir a partir de este conocimiento.

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO CEREBRAL PRODUCIDO EN LA HEMORRAGIA CEREBRAL

La HIC produce un aumento brusco de la presión intracraneal (PIC). Debido a ello, y para mantener una perfusión cerebral adecuada en todo el parénquima cerebral, se produce un aumento de la presión arterial, que no refleja las cifras tensionales basales del paciente. El empeoramiento durante las primeras 24-48 horas después del inicio de la HIC puede deberse al crecimiento de la hemorragia, al edema perilesional, a las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral (FSC), a los desplazamientos y hernias cerebrales y, excepcionalmente, al desarrollo de una hidrocefalia obstructiva. El crecimiento de las HIC justifica aproximadamente el deterioro neurológico objetivado en más de la mitad de los pacientes y obedece, probablemente, a la ruptura progresiva de arteriolas y capilares. El edema perilesional a la HIC justifica el deterioro en otro 50% de pacientes durante las siguientes 24-48 horas de evolución. El edema inicial resulta del efecto osmótico de las proteínas liberadas desde el coágulo. El edema posterior es consecuencia de un complicado proceso en el que intervienen la alteración de la barrera hemato-encefálica, el fallo de la bomba de sodio y la muerte neuronal, entre otros, pero fundamentalmente la presencia de una serie de proteínas y sustancias vasoactivas, como la trombina⁶, que son liberadas desde el interior del coágulo⁷.

Existe una gran disparidad pronóstica del edema perilesional; algunas veces, la hipodensidad persiste meses después del inicio de los síntomas y se asocia con importantes secuelas neurológicas, mientras que otras veces esta imagen desaparece por completo y el paciente está asintomático. En función del tamaño y la localización del hematoma se pueden producir desplazamientos de las estructuras cerebrales que pueden comprimir o romper otras arterias, responsables de la aparición de infartos o hemorragias secundarias. La compresión del tronco cerebral

contra la tienda del cerebelo puede originar pequeñas hemorragias mesencefálicas o protuberanciales denominadas hemorragias de Düret.

ISQUEMIA PERIHEMATOMA

Una cuestión muy controvertida es si el sangrado produce isquemia alrededor del hematoma, lo que a su vez podía contribuir al deterioro neurológico asociado. Este tema es más trascendente si cabe, teniendo en cuenta que tampoco está claro el modo y la intensidad en la que debe de manejarse la presión arterial en la fase aguda. Algunos modelos animales habían sugerido la existencia de áreas de isquemia focal adyacentes al hematoma, por lo tanto una reducción intensa de la presión arterial podría aumentar esa isquemia⁸. Estos datos fueron apoyados por la conclusión de un pequeño ensayo en donde se obtuvo una reducción rápida en la presión arterial media en las primeras 24 horas tras el inicio y en el que se comprobó cómo estos pacientes presentaban una mayor mortalidad⁹. Sin embargo, otros datos recientes no apoyan esta teoría. Estudios con tomografía de emisión de protones (PET) y resonancia magnética (RM) de perfusión muestran cómo la hipoperfusión perihematoma no es severa y que incluso puede ser una consecuencia de una reducción de metabolismo a dicho nivel (diasquisis) más que una isquemia real¹⁰. Hoy en día se acepta que existe una alteración no isquémica alrededor del hematoma, con alteración metabólica que abarca incluso a la propia función mitocondrial, aunque el significado real de esta disfunción está aún por determinar.

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO. CRECIMIENTO PRECOZ DE LA HEMORRAGIA

Disponemos de gran cantidad de datos que muestran qué factores determinan el mal pronóstico en la HIC.

Sin lugar a dudas, el principal factor que determina el pronóstico del paciente que ha sufrido un ICH es el volumen inicial del hematoma. Es bien sabido que hematomas con volúmenes de más de 50-60 ml se asocian con una mortalidad a los 30

días que oscila entre un 72-91%¹¹⁻¹³. Desde siempre se había considerado que el volumen del sangrado quedaba determinado en los primeros minutos tras el inicio. Se suponía que era el propio efecto de masa del hematoma el que, en un momento dado, impedía a su vez la progresión del sangrado, realizando un efecto hemostático autolimitador. El empeoramiento clínico posterior se atribuía a la aparición del edema perihematoma secundario y en menor medida a la isquemia perihematoma¹⁴. Sin embargo, diversos estudios recientes demuestran cómo el volumen del hematoma continúa creciendo en las primeras horas tras el inicio, incluso en ausencia de coagulopatía asociada^{15,16}. Diversos trabajos demuestran que este crecimiento precoz se produce al menos en un 38% de pacientes, y la mayor parte de las veces ocurre dentro de las primeras 6 horas¹⁶⁻²².

Un reciente meta-análisis confirma que la extensión precoz del hematoma contribuye de forma muy significativa a un peor pronóstico independientemente de la presencia de otros factores como la edad, el volumen de ICH, la puntuación en la escala de Glasgow y la presencia de hemorragia intraventricular²³.

También se han intentado identificar aquellos factores que determinan un mayor riesgo de crecimiento precoz. Uno de los más establecidos es la presencia de un intervalo corto entre el inicio de los síntomas y la realización del primer estudio con tomografía computarizada (TC). Cuanto más precoz sea la primera, más probabilidades existen de que se detecte un sangrado en una posterior^{16,24}. Otros factores son la presencia de hipertensión, consumo habitual de alcohol, alteración del nivel de conciencia al inicio, forma irregular del hematoma y bajos niveles de fibrinógeno^{20,25}. Además, se han señalado como factores asociados la presencia de tratamiento previo con anticoagulantes y antiagregantes^{26,27}, edad avanzada²⁸, signos de inflamación al ingreso²⁹, hipertensión³⁰, hiperglicemia³¹, alto índice de pulsatilidad en el estudio con Doppler Transcraneal³² y presencia de crisis epilépticas al inicio³³.

Los estudios radiológicos también pueden ser muy útiles a la hora de predecir el riesgo de crecimiento precoz. Goldstein y col encontraron cómo la presencia de extravasación de contraste en el estudio angio-TC se asociaba de forma independiente con un mayor riesgo de crecimiento precoz³⁴. Otro interesante trabajo publicado recientemente muestra cómo la presencia de áreas focales de captación de contraste en el seno del hematoma (*spot sign*), también mediante angio-TC, predice de forma independiente la expansión de éste. Este signo, fácil de obtener y fiable, podría ayudar a la detección precoz de ese grupo susceptible de un deterioro precoz³⁵.

Una escala pronóstica simple de letalidad en la HIC espontánea compuesta por datos clínicos (edad y Glasgow) y hallazgos radiológicos (volumen, origen infratentorial y vertido intraventricular), de fácil y rápida aplicación, fue propuesta en el año 2001 por Hemphill y col³⁶.

Cada componente fue validado en modelos pronósticos y en su conjunto en diferentes cohortes independientes. Estudios recientes han confirmado su validez, de tal forma que con un valor de corte ≥ 3 en la escala se obtienen los mejores valores de sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica, al igual que el trabajo de Cheung y col³⁷.

TRATAMIENTO HEMOSTÁTICO ULTRAPRECOZ: UN NUEVO PARADIGMA TERAPÉUTICO

A la vista de todos estos datos, el planteamiento lógico sería intentar identificar aquellos pacientes que presentan factores clínicos y radiológicos de riesgo de crecimiento precoz e intervenir sobre aquellos mecanismos que facilitan este crecimiento. En este contexto surge el concepto de tratamiento hemostático ultraprecoz, que podría ser el equivalente al tratamiento de reperfusión en el ictus isquémico. Al igual que en éste, cuanto antes se controlen los factores que facilitan el crecimiento precoz del hematoma, más tejido cerebral logrará preservarse, y mejor será el pronóstico del paciente. El tratamiento hemostático ideal debería de ser aquel capaz de inhibir los mecanismos de fibri-

nolisis endógena así como de activar la coagulación localmente, favoreciendo una rápida y eficaz hemostasis sin causar fenómenos tromboembólicos sistémicos.

En esta línea, uno de los primeros grupos farmacológicos ensayados inicialmente fue el de los antifibrinolíticos, como el ácido epsilon aminocaproico y el ácido tranhexánico. Sin embargo, su falta de eficacia y el alto índice de complicaciones trombóticas de los ensayos pilotos hicieron abandonar estos fármacos³⁸.

Factor VII

En febrero del 2005 se publicó un ensayo clínico³⁹ que demostraba la utilidad del factor VII recombinante activado (rFVIIa) en la HIC espontánea. El principal objetivo de este ensayo era investigar si este tratamiento podría limitar el sangrado, reduciendo así el tamaño de éstos y mejorando el pronóstico. El estudio comparaba la eficacia y la seguridad de 3 dosis diferentes de rFVIIa (40, 80 and 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$) frente a placebo. Los pacientes eran diagnosticados dentro de las 3 horas del inicio del los síntomas con una TC, y se administraba la medicación dentro de la hora de la realización de la TC. El porcentaje medio de crecimiento fue de 29% en el grupo placebo, frente al 16, 14 y 11% en los tratados, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Así, el fármaco demostró reducir este crecimiento. La reducción del tamaño también se asoció a un mejor pronóstico, de tal forma que los pacientes tratados con rFVIIa tenían el doble de posibilidades de mejorar un punto en la escala de Rankin, reduciéndose así la proporción de pacientes que morían o quedaban muy afectados. El número necesario de pacientes a tratar para prevenir una muerte o dependencia funcional severa era ligeramente mayor de 6. Sin embargo, este tratamiento también se asociaba a una mayor incidencia de efectos adversos tromboembólicos serios, concretamente era de 9% comparado con el 2% en placebo. Estos fueron 7 casos de infarto agudo de miocardio y 9 casos de ictus isquémico.

Tras estos esperanzadores resultados se diseñó un ensayo de fase III, el FAST

(Factor Seven for Acute Hemorrhage Stroke)⁴⁰ que comparaba el tratamiento con dosis de 20 µg/kg y 80 µg/kg de rFVIIa frente a placebo en 821 pacientes. Los datos preliminares se presentaron en la *16th European Stroke Conference* en Glasgow. Desgraciadamente, las conclusiones de este ensayo no mostraron el beneficio clínico esperado, ya que, a pesar de una reducción significativa en el crecimiento del hematoma, esto no se acompañó de una mejor evolución clínica a los tres meses (en concreto, proporción de pacientes muertos o con incapacidad severa a los 90 días del tratamiento), que era el principal objetivo del ensayo. Los resultados de seguridad fueron superponibles a los del ensayo previo.

Sin embargo, quizá la causa de estos resultados no resida tanto en la ineficacia del fármaco como en el propio diseño del estudio. En primer lugar, se utilizó como variable de eficacia una escala clínica, la escala de Rankin modificada, que, como se ha demostrado en otros estudios, presenta unos puntos de corte muy arbitrarios y es relativamente insensible a cambios más sutiles⁴¹. También hay que tener en cuenta que cuando se realizan estudios de intervención en pacientes con déficits graves en el momento de la inclusión, la probabilidad de mejoría es inherentemente baja, independientemente del tratamiento utilizado, como hemos podido aprender en el estudio SITS MOST. Esto es, si analizamos los resultados de un tratamiento en el grupo de pacientes menos graves, es probable que nuestros resultados sean mucho mejores que cuando lo hacemos en el grupo de pacientes con mayor afectación clínica basal⁴².

Además, es posible que, al igual que en el tratamiento trombolítico, la clave esté en definir qué grupo de pacientes puede beneficiarse de este tratamiento. En este sentido, un subanálisis mostró que el mayor beneficio en cuanto al pronóstico lo obtenían pacientes de menos de 75 años⁴³. Otra consideración importante hace referencia al importante número de pacientes de este ensayo incluidos en el brazo de tratamiento y que tenían una hemorragia intraventricular asociada. Este sangrado, un importante predictor de morbimortali-

dad, lógicamente, no se ve influenciado por el tratamiento hemostático. Este hecho puede ser responsable al menos en parte en la falta de eficacia del tratamiento frente a placebo.

En otro sentido, es interesante destacar un reciente trabajo que demuestra que la reducción del tamaño del hematoma observado cuando se administra el rFVIIa entre la 3ª y la 4ª hora no es menor que cuando se hace dentro de las 3 primeras horas. Aunque se trata de un estudio retrospectivo con una serie relativamente corta, viene a confirmar la eficacia de este fármaco como tratamiento hemostático e incide aún más en la idea de que el crecimiento del hematoma es muy precoz. Finalmente los autores sugieren que la falta de correlación entre reducción del hematoma y mejoría clínica puede deberse a que no somos capaces de seleccionar a aquellos pacientes en los que realmente se va a producir un crecimiento precoz^{44,45}.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL EN PACIENTES ANTICOAGULADOS

Si el tratamiento hemostático precoz no está definido en pacientes con HIC espontáneo, la situación no es distinta en pacientes anticoagulados. Éste es un subgrupo especialmente importante. En primer lugar, por su creciente incidencia dado que el amplio uso de los anticoagulantes orales en el anciano ha llevado a un incremento en la hemorragia asociada a dicumarínicos²⁶. Además, estas hemorragias conllevan un peor pronóstico. Se estima que la mitad de los pacientes que sufren esta complicación mueren en el plazo de 30 días³⁵. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con la hemorragia espontánea, el periodo de sangrado activo se prolonga durante más tiempo, con hemorragias que se expanden lentamente a lo largo de 12 a 24 horas⁴⁶. Lejos de ver este hecho como un inconveniente, debería de estimular aún más al tratamiento eficaz de estos pacientes, dado que el periodo de tiempo sobre el cual podemos intervenir para reducir el crecimiento del hematoma, o dicho de otro modo, el periodo de ventana terapéutica es aún mayor.

Es un hecho comprobado que el riesgo de la hemorragia asociada a warfarina está directamente asociada al grado de prolongación del INR. Sin embargo, también es cierto que la mayoría ocurren dentro del rango terapéutico (INR 2-3)⁴⁷. Esto sugiere que el propio tratamiento anticoagulante no es el responsable directo de la aparición de hematomas, sino más bien de su mantenimiento y progresión. Citando a Hart y col⁴⁸, la anticoagulación oral puede desenmascarar sangrados que de no estar presente este tratamiento hubiesen pasado clínicamente desapercibidos. Múltiples trabajos apoyan esta interesante teoría⁴⁹⁻⁵³.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe evidencia suficiente de cuál es el mejor tratamiento en estos pacientes. No obstante, en ausencia de ensayos clínicos controlados, disponemos de excelentes revisiones en donde se presentan las recomendaciones de paneles de expertos que podríamos resumir de la siguiente forma^{54,55}.

Vitamina K

En general, todos los expertos recomiendan la administración de 10 mg en bolo lento de vitamina K. Si bien, este tratamiento debe de utilizarse como adyuvante, nunca de forma aislada, puesto que tarda en actuar (precisa entre 6 y 24 horas para un control eficaz del INR). Sin embargo, dada su vida media prolongada, complementa a otros preparados con vida media más corta, ayudando a mantener el efecto hemostático de éstos. Hay que tener siempre en cuenta de que existe un riesgo mínimo de reacción anafiláctica.

Plasma fresco congelado (PFC)

Estos preparados presentan la ventaja de una mayor disponibilidad y menor precio, pero por el contrario se necesita más tiempo para su preparación (precisa pruebas cruzadas) y para su administración, que debe de ser lenta, precisándose grandes volúmenes, lo que puede ser problemático en pacientes cardiopatas o hemodinámicamente inestables. Adicionalmente, el tiempo necesario para una normalización del INR es excesivamente prolonga-

do. La dosis recomendada es de 10 ml/kg en unos 30 a 90 minutos, teniendo en cuenta que cada unidad de PFC supone 200 ml de volumen.

Complejo protombínico (CP)

Su principal ventaja es su rapidez de acción, dado que la infusión es rápida y la acción también, normalizando el INR en unos 15 minutos. Puede administrarse sin esperar a las pruebas de compatibilidad y precisa un menor volumen. Por el contrario, es potencialmente trombogénico. Otros inconvenientes son un mayor precio y el hecho de que las concentraciones de factores varían mucho según la empresa fabricante, por lo que la administración y seguimiento debería de ser realizada por un hematólogo.

Factor rVIIa

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio FAST estaba en tratamiento anticoagulante. Existen algunos trabajos que muestran experiencias diversas, que no permiten establecer recomendaciones generales. En la actualidad no disponemos de ensayos clínicos controlados que muestren cuál es la mejor opción de tratamiento⁵⁶. La recomendación actual sería la de utilizar siempre vitamina K y además PFC o preferiblemente CP según la experiencia del hematólogo, el estado del paciente y la disponibilidad del producto.

HIC asociada a tratamiento trombolítico

Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz en la hemorragia secundaria al tratamiento trombolítico. En el estudio NINDS, 20 pacientes sufrieron una HIC, falleciendo 15 pacientes en el plazo de 3 meses. Las guías actuales recomiendan la administración de 6-8 unidades de plaquetas y crio-precipitados, pero este tratamiento no ha probado su eficacia⁵⁷. Aunque el riesgo de hemorragia sintomática en pacientes tratados con rtPA es bajo⁵⁸ (5,6% en tratados en comparación con 1,1% de pacientes tratados con placebo) no hay que olvidar que presenta un pronóstico infausto. La tasa de mortalidad varía entre el 50 y el 80% y la tasa de morbilidad severa es mayor del

90%⁵⁹⁻⁶⁰. Por lo tanto, la mejor forma de tratamiento es, en la medida de lo posible, la prevención de ésta, a través de la detección de factores de riesgo para que aparezca (Tabla 2)^{61,62}.

Sin embargo, también es justo puntualizar que la presencia de hemorragia sintomática se produce fundamentalmente en pacientes con grado de afectación severo, y por lo tanto, es difícil de definir qué grado de afectación es atribuible a la propia complicación hemorrágica o al propio ictus isquémico.

Tampoco disponemos de ensayos clínicos que demuestren el mejor protocolo de tratamiento. Sin embargo, y en ausencia de una mayor evidencia, en la guía de tratamiento del ictus de nuestro servicio se describe la siguiente pauta de actuación, que esta basada en las recomendaciones del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN (GEECV):

1. Detener la infusión de rt-PA, a menos que haya otra causa evidente de deterioro neurológico. Debe tenerse en reserva concentrados de hematíes y crioprecipitados (1 unidad por cada 10 kg de peso).
2. Realizar inmediatamente una TC cerebral.
3. Solicitar analítica con: hemograma, coagulación (TTPA, TP, INR, y fibrinógeno) y pruebas cruzadas sanguíneas.
4. Preparar la administración de 4-6 unidades de crioprecipitado o plasma fresco rico en factor VIII, de 1 unidad de plaquetas y de 4 unida-

des de concentrado de hematíes. Valorar rFVIIa.

En hemorragias incoercibles, añadir ácido épsilonaminocaproico 1 vial iv en 100 ml de suero fisiológico más heparinas de bajo peso molecular (0,6 ml/día de nadroparina cálcica, o 5000 UI /día de dalteparina sódica, o 40 mg/día de enoxaparina sódica. La eficacia de este tratamiento no está demostrada y presenta un elevado riesgo de trombosis venosas profundas y embolismo pulmonar.

5. Consultar a un hematólogo y/o un neurocirujano y considerar cualquier otra medida terapéutica médica o quirúrgica necesaria.

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL HEMATOMA

La ventaja del tratamiento evacuador del hematoma sobre el tratamiento médico esta razonablemente demostrada en casos muy concretos como son el hematoma cerebeloso mayor de 3 cm de diámetro con signos precoces de compresión de tronco, el hematoma asociado a lesiones estructurales subyacentes y el hematoma cortical mayor de 30 cc en pacientes jóvenes con datos de deterioro progresivo. Sin embargo, en la práctica clínica estos supuestos representan un porcentaje muy bajo del total.

El STICH (*International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage*)⁶³ intentó establecer la ventaja del tratamiento evacuador precoz en aquellos pacientes que pre-

Tabla 2. Factores asociados a riesgo de HIC con tratamiento trombolítico.

Hipodensidad en estudio TAC basal
Hiperglucemia
Severidad escala NIHSS
Tiempo Inicio-Aguja
Hipertensión sistólica
Plaquetopenia
Insuficiencia cardíaca congestiva
Niveles bajos de PAI
PAI: Inhibidor del Activador del Plasminógeno

sentan un hematoma supratentorial y donde el neurocirujano tenía dudas sobre qué tratamiento aplicar. Sin embargo, los resultados no mostraron una ventaja del tratamiento quirúrgico sobre el conservador, a pesar de la importancia de la muestra (fueron incluidos 1.000 pacientes). Sin embargo, este estudio presenta una serie de inconvenientes. Uno de los más importantes es que el 26% de los pacientes seleccionados inicialmente para el tratamiento conservador fueron derivados para cirugía ante el curso clínico que presentaron. La administración de tratamiento tampoco fue ciega por motivos evidentes, aunque sí la evaluación de los resultados. En análisis posteriores se ha sugerido que los pacientes que presentaban un deterioro del estado de conciencia con una puntuación entre 9 y 12 en la escala de Glasgow, y/o hematomas superficiales a 1 cm o menos de la convexidad, podrían beneficiarse de la cirugía; sin embargo, estos datos necesitan su confirmación mediante nuevos estudios.

En la actualidad se encuentra en marcha el estudio STICH II⁶⁴, que tiene como objetivo determinar el posible beneficio de la cirugía precoz en pacientes con hematomas espontáneos lobares de hasta 10 cm, no asociados a patología estructural subyacente.

Otro tratamiento que ha acaparado el interés en los últimos años es el de la evacuación del hematoma mediante drenaje estereotáxico asociado a inyección de trombolíticos⁶⁵⁻⁶⁸.

Un ensayo clínico multicéntrico (n=71) demostró cómo este tratamiento reducía de forma significativa el volumen del hematoma. Sin embargo, esta reducción tampoco se traducía en un mejor pronóstico funcional o vital⁶⁹.

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

La hemorragia intraventricular (HIV) aparece en el 50% de todas las HIC y se asocia con una mayor morbimortalidad. La presencia de sangre en los ventrículos e hidrocefalia secundaria es un predictor independiente de mal pronóstico⁷⁰. El drenaje externo a través de catéteres ventriculares por sí solo es a menudo inadecuado, ya que la mayoría de los casos no

modifica la tasa de mortalidad^{71,72}. Se ha demostrado que la aparición precoz de trombos intraventriculares obstaculizan el drenaje y alargan el tiempo de evacuación y la estancia media en la UCI, incrementando así el riesgo de ventriculitis y otras complicaciones propias de pacientes críticos⁷³. Por dicho motivo, la lisis de éstos con trombolíticos administrados *in situ* puede ser eficaz, incrementando la supervivencia, aunque queda por demostrar también un beneficio en el pronóstico funcional⁷⁴. En la actualidad hay en marcha un ensayo promovido por la FDA, el CLEAR-IVH (*Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage*), que aportará mayores datos acerca de la ventaja este tratamiento.

CONCLUSIONES

El tratamiento del hematoma cerebral es, hoy por hoy, uno de los retos más importantes para todo profesional involucrado en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Lo es así no sólo por el mal pronóstico que conlleva, sino también por la elevada incidencia de esta entidad, dado el envejecimiento progresivo de la población y la creciente utilización de tratamientos antitrombóticos y anticoagulantes. Es importante recordar que el hematoma es un proceso dinámico, y esto implica que debemos realizar esfuerzos para identificar aquel grupo de pacientes en los cuales va a seguir creciendo. Finalmente, distintos tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, han demostrado sin lugar a dudas ser eficaces para reducir el tamaño del hematoma. Desgraciadamente, esta reducción en volumen no se ha traducido en una mejoría clínica y un mejor pronóstico funcional. Con toda seguridad, y al igual que hemos aprendido con el ictus isquémico, la clave está en una actuación precoz y en una cuidadosa individualización del tratamiento más idóneo para cada paciente.

En cuanto al tratamiento con rFVIIa, podríamos aventurarnos a sugerir que los candidatos ideales serían aquellos pacientes que se presentan con hematomas de un tamaño moderado (entre 15-50 ml) con datos de riesgo de crecimiento precoz y

que pueden ser tratados dentro de las primeras 3 horas. En espera de nuevos estudios que analicen esta posibilidad, la utilización de este fármaco debería realizarse dentro de ensayos clínicos controlados.

BIBLIOGRAFÍA

1. SACCO RL, MAYER SA. Epidemiology of Intracerebral Hemorrhage. Armonk, NY. Futura Publishing; 1994.
2. NORRVING B. Cerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 1998; 105: 1447-1473.
3. BRODERICK JP, BROTT T, TOMSICK T. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78: 188-191.
4. BRODERICK JP, ADAMS HP, BARSAN W. 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.
5. FLAHERTY ML, HAVERBUSCH M, SEKAR P, KISSELA B, KLEINDORFER D, MOOMAW CJ et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1182-1186.
6. GEBEL JM, BROTT TG, SILA CA, TOMSICK TA, JAUCH E, SALISBURY S et al. Decreased perihematomal edema in thrombolysis-related intracerebral hemorrhage compared with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 596-600.
7. QURESHI AI, TUHRIM S, BRODERICK J, BATJER HH, HONDO H, HANLEY DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450-1460.
8. QURESHI AI, WILSON DA, HANLEY DF, TRAYSTMAN RJ. Pharmacological reduction of mean arterial pressure does not adversely affect regional cerebral blood flow and intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1999; 27: 965-971.
9. QURESHI AI, BLIWISE DL, BLIWISE NG, AKBAR MS, UZEN G, FRANKEL MR. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 1999; 27: 480-485.
10. SCHELLINGER PD, FIEBACH JB, HOFFMANN K, BECKER K, ORAKCIOGLU B, KOLLMAR R et al. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? *Stroke* 2003; 34: 1674-1679.
11. 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.
12. HELWEG-LARSEN S, SOMMER W, STRANGE P, LESTER P, BOYSEN G. Prognosis for patients treated conservatively for spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1984; 15: 1045-1048.
13. 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.
14. KASE C, MOHR JP. General features of intracerebral hemorrhage. En: Barnett H, Stein B, Mohr JP, eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1986: 497-523.
15. CHEN ST, CHEN SD, HSU CY, HOGAN EL. Progression of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1989; 39: 1509-1514.
16. KAZUI S, NARITOMI H, YAMAMOTO H, SAWADA T, YAMAGUCHI T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke* 1996; 27: 1783-1787.
17. KAZUI S, MINEMATSU K, YAMAMOTO H, SAWADA T, YAMAGUCHI T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370-2375.
18. FUJITSU K, MURAMOTO M, IKEDA Y, INADA Y, KIM I, KUWABARA T. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage: comparative study based on serial CT and time-course analysis. *J Neurosurg* 1990; 73: 518-525.
19. BROTT T, BRODERICK J, KOTHARI R, BARSAN W, TOMSICK T, SAUERBECK L et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28: 1-5.
20. FUJII Y, TAKEUCHI S, SASAKI O, MINAKAWA T, TANAKA R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1160-1166.
21. MAYER SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 224-229.
22. FUJITSU K, MURAMOTO M, IKEDA Y, INADA Y, KIM I, KUWABARA T. Indications for surgical treatment of putaminal hemorrhage: comparative study based on serial CT and time-course analysis. *J Neurosurg* 1990; 73: 518-525.

23. DAVIS S, BRODERICK J, HENNERICI M, BRUN N, DIRINGER MN, MAYER SA et al. For 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.
24. FUJII Y, TANAKA R, TAKEUCHI S, KOIKE T, MINAKAWA T, SASAKI O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1994; 80: 51-57.
25. FUJII Y, TAKEUCHI S, SASAKI O, MINAKAWA T, TANAKA R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1160-1166.
26. FLIBOTTE JJ, HAGAN N, O'DONNELL J, GREENBERG SM, ROSAND J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1059-1064.
27. SALOHEIMO P, AHONEN M, JUVELA S, PYHTINEN J, SAVOLAINEN ER, HILLBOM M et al. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke* 2006; 37: 129-33.
28. GONG Y, HUA Y, KEEP RF, HOFF JT, XI G. Intracerebral hemorrhage: effects of aging on brain edema and neurological deficits. *Stroke* 2004; 35: 2571-2575.
29. LEIRA R, DÁVALOS A, SILVA Y, GIL-PERALTA A, TEJADA J, GARCIA M, CASTILLO J. Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society.. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology* 2004; 63: 461-467.
30. 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: 1364-1367.
31. PASSERO S, CIACCI G, ULIVELLI M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003; 61: 1351-1356.
32. MARTI-FABREGAS J, BELVIS R, GUARDIA E, COCHO D, MUÑOZ J MARRUECOS L et al. Prognostic value of Pulsatility Index in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2003; 61: 1051-1056.
33. VESPA PM, O'PHELAN K, SHAH M, MIRABELLI J, STARKMAN S, KIDWELL C et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: A factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003; 60: 1441-1446.
34. GOLDSTEIN JN, FAZEN LE, SNIDER R, SCHWAB K, GREENBERG SM, SMITH EE et al. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 889-894.
35. WADA R, AVIV RI, FOX AJ, SAHLAS DJ, GLADSTONE DJ, TOMLINSON G et al. CT Angiography "Spot Sign" Predicts Hematoma Expansion in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1257-1262.
36. HEMPHILL JC 3RD, BONOVICH DC, BESMERTIS L, MANLEY GT, JOHNSTON SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 891-897.
37. CHEUNG RT, ZOU LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 1717-1722.
38. PIRIYAWAT PML, YAWN DH, HALL CE, GROTTA JC. Treatment of acute intracerebral hemorrhage with epsilon aminocaproic acid: a pilot study. *Neurocrit Care* 2004; 1: 47-52.
39. MAYER SA, BRUN NC, BEGTRUP K, BRODERICK J, DAVIS S, DIRINGER MN, SKOLNICK BE et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-785.
40. NovoNordisk. Phase 3 stroke trial shows that novoseven® reduces bleeding in the brain, but does not improve long-term clinical outcomes. *Stock Exchange Announcement no. 5/2007*. 2007.
41. BRODERICK JP, LU M, KOTHARI R, LEVINE SR, LYDEN PD, HALEY EC et al. Finding the most powerful measures of the effectiveness of tissue plasminogen activator in the NINDS tPA stroke trial. *Stroke* 2000; 31: 2335-2341.
42. YOUNG FB, LEES KR, WEIR CJ. Improving trial power through use of prognosis-adjusted end points. *Stroke* 2005; 3: 597-601.
43. BRODERICK JP. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987-993.
44. HALLEVI H, GONZALES NR, BARRETO AD, MARTIN-SCHILD S, ALBRIGHT KC, NOSER EA et al. The effect of activated factor VII for intracerebral hemorrhage beyond 3 hours versus within 3 hours. *Stroke* 2008; 39: 473-475.

45. KIDWELL CS, CHALELA JA, SAVER JL, STARKMAN S, HILL MD, DEMCHUK AM et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004; 292: 1823-1830.
46. MANNO EM, ATKINSON JLD, FULGHAM JR, WILDICKS EFM. Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 420-433.
47. WOO D, SAUERBECK LR, KISSELA BM, KHOURY JC, SZAFARSKI JP, GREBEL J et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population based study. *Stroke* 2002; 33: 1190-1195.
48. HART RG. What causes intracerebral hemorrhage during warfarin therapy? *Neurology* 2000; 55: 907-908.
49. ROOB G, SCHMIDT R, KAPPELLER P, LECHNER A, HARTUNG HP, FAZEKAS F. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology* 1999; 52: 991-994.
50. ROSAND J, HYLEK EM, O'DONNELL HC, GREENBERG SM. Warfarin associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55: 947-951.
51. YASAKA M, MINEMATSU K, YAMAGUCHI T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1183-1188.
52. GORTER JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 1999; 53: 1319-1327.
53. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Annals Neurology* 1997; 42: 857-865.
54. STEINERT T, ROSAND J, DIRINGER M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke* 2006; 37: 256-262.
55. AGUILAR MI, HART RG, KASE CS, FREEMAN WD, HOEBEN BJ, GARCÍA RC et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 382-392.
56. SJO"BLUM L, HARDEMARK HG, LINDGREN A, NORRVING B, FAHLEN M, SAMUELSSON M et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001; 32: 2567-2574.
57. The NINDS t-PA stroke study group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2109-2118.
58. HACKE W, DONNAN G, FIESCHI C, KASTE M, VON KUMMER R, BRODERICK JP et al. ATLANTIS Trials Investigators, ECASS Trials Investigators, NINDS rt-PA Study Group Investigators: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768-774.
59. HILL MD, BUCHAN AM. For the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172: 1307-1312.
60. TANNE D, KASNER SE, DEMCHUK AM, KOREN-MORAG N, HANSON S, GROND M, LEVINE SR. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105: 1679-1685.
61. MARTI-FABREGAS, BRAVO Y, COCHO D, MARTI-VILALTA JL, DÍAZ-MANERA J, SAN ROMÁN L et al. Frequency and predictors of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients with ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator outside clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 85-90.
62. COCHO D, BORRELL M, MARTI-FABREGAS J, MONTANER J, CASTELLANOS M, BRAVO Y et al. Pretreatment hemostatic markers of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006; 37: 996-999.
63. MENDELOW AD, GREGSON BA, FERNANDES HM, MURRAY GD, TEASDALE GM, HOPE DT et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet* 2005; 365: 387-397.
64. Major ongoing stroke trials: STITCH II. *Stroke* 2007; 38: E39-E47.

65. AUER LM, DEINSBERGER W, NIEDERKORN K, GELL G, KLEINERT R, SCHNEIDER G et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989; 70: 530-535.
66. AMANO K, KAWAMURA H, TANIKAWA T, KAWABATAKE H, NOTOMI M, ISEKI H et al. Surgical treatment of hypertensive intracerebral haematoma by CT-guided stereotactic surgery. *Acta Neurochir Suppl* 1987; 39: 41-44.
67. THIEX R, ROHDE V, ROHDE I, MAYFRANK L, ZEKI Z, THRON A et al. Frame-based and frameless stereotactic hematoma puncture and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2004; 251: 1443-1450.
68. VESPA P, MCARTHUR D, MILLER C, O'PHELAN K, FRAZEE J, KIDWELL C et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduction of hemorrhage volume and neurological improvement. *Neurocrit Care* 2005; 2: 274-281.
69. 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.
70. DIRINGER MN, EDWARDS DF, ZAZULIA AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1352-1357.
71. ADAMS RE, DIRINGER MN. Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 1998; 50: 519-523.
72. ZAZULIA AR, DIRINGER MN, DERDEYN CP, POWERS WJ. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 1167-1173.
73. NAFF NJ, WILLIAMS MA, RIGAMONTI DR, KEYL PM, HANLEY KF et al. Blood clot resolution in human cerebrospinal fluid: evidence of first-order kinetics. *Neurosurgery* 2001; 49: 614-619.
74. ANDREWS CO, ENGELHARD HH. Fibrinolytic therapy in intraventricular hemorrhage. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 435-448.

