

**REVISION BIBLIOGRAFICA****Actualización sobre el manejo de las hemorragias intracraneales espontáneas.****Updating on the management of spontaneous intracerebral hemorrhage.**Dr. Juan F. Piñeiro Martí<sup>1</sup>, Dr. José R. Tejera del Valle<sup>1</sup>, Dr. Osmany Morales Sabina<sup>1</sup>, Dr. Omar López Arbolay<sup>2</sup><sup>1</sup>Especialista de I Grado en Neurocirugía. Hospital Provincial Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.<sup>2</sup>Especialista de I Grado en Neurocirugía. Hospital Nacional "Hermanos Ameijeiras" Ciudad de La Habana.**RESUMEN**

Las hemorragias intracerebrales espontáneas constituyen una enfermedad relativamente frecuente, con un efecto devastador sobre el sistema nervioso central. Actualmente, a pesar de los numerosos estudios llevados a cabo en todo el mundo, no existe un consenso sobre el método de tratamiento más efectivo para lidiar con esta terrible afección. Se han realizado pocas investigaciones con el rigor científico necesario y la inclusión de un número de pacientes suficiente para emitir pautas de conducta estandar. Nuestro país no escapa a esta situación, y no existe una actitud homogénea para el tratamiento de dicho padecimiento, sino una serie de guías de acción que varían según el hospital o el grupo de especialistas que se enfrenten a él. En este artículo se realiza una revisión de las generalidades sobre las hemorragias cerebrales y se profundiza en las pautas de conducta más recomendadas por la literatura mundial, avaladas por la experiencia y los estudios publicados, con el objetivo de dar una forma coherente a un grupo de medidas de manejo médico general y específico y de manejo quirúrgico, ahondando en las limitaciones existentes en el manejo actual, mediante la revisión de un amplio grupo de estudios publicados en la literatura médica mundial que tratan este tema, desde varios años atrás hasta la actualidad.

**Palabras Clave:** Hemorragia cerebral; manejo de la enfermedad**ABSTRACT**

Spontaneous intracranial haemorrhage is a frequent affection with a devastating effect up the central Nervous system. Although many studies have been carried out worldwide in regards to the treatment of this disease, there is no agreement about the most effective one to treat this terrible disease. Few investigations have been performed with scientific rigour and the inclusion of the sufficient number of patients that allow a best behaviour to be standardised. Our country is also included within this situation and there is no homogeneous attitude for the treatment of this affection but a series of action guides that vary according to the hospital and the group of specialists who have to face them. This article reviews generalities about cerebral haemorrhage and deepens on the most recommended guide lines supported by experience and published articles with the objective of offering, in a coherent way, a group of measures about the surgical management of this disease, deepening on the existing limitations in the present management of the pathology, by means of a review of a wide group of studies published in the world medical literature that has dealt with the topic for years

**Key words:** Cerebral Haemorrhage; Management of the disease**Recibido:** 20 de febrero de 2004**Aprobado:** 14 de abril de 2004**Correspondencia:**

Dr. Juan F. Piñeiro Martí

## DESARROLLO

### GENERALIDADES

#### CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA.

La hemorragia intracerebral espontánea (HIC) consiste en la extravasación de sangre al parénquima cerebral debido a la ruptura de vasos sanguíneos o malformaciones vasculares intracerebrales, es una enfermedad neurológica bastante común, que afecta aproximadamente entre 10 y 35/100.000 habitantes. Constituye entre el 10- 15 % de todos los casos de accidente vascular encefálico y sus resultados son generalmente devastadores; llega a tener una mortalidad entre 30-50 % en los 30 días posteriores al ictus, y sólo el 38 % de los pacientes sobrevive al año (1-4).

Suele afectar más a hombres que a mujeres, particularmente después de los 55 años, y es más frecuente en la raza negra y en asiáticos; su incidencia en estos grupos puede llegar hasta 55/ 100.000 habitantes (2,5).

#### FACTORES DE RIESGO.

Los factores de riesgo más importantes identificados son la edad avanzada y la hipertensión arterial (HTA) (6). La HTA es el factor de riesgo más claramente implicado en la HIC y su frecuencia se ha estimado en un 72-81 %, con un riesgo relativo de entre 5 y 15 (2,4). La HTA provoca varios cambios en los vasos cerebrales, que facilitan la ruptura de éstos, como son la lipohialinosis o acumulación de material lipídico y proteináceo debajo de la íntima de las arterias intracerebrales de pequeño y mediano calibre; la rigidez de estos vasos, cambios degenerativos, microaneurismas de Charcott y Bouchard, fragmentación de la capa muscular, fibrosis, entre otros (7,8). La presencia de este factor de riesgo es especialmente notable en HIC localizadas en la región de los ganglios basales y tálamos, pero su relación es menos clara en las HIC lobares y en pacientes con edades avanzadas(9). El consumo de alcohol (más de 50-100 g /día) también ha sido identificado como factor de riesgo, alegándose que afecta la coagulación y la integridad de los vasos cerebrales, que tiene efecto hipertenso y provoca hepatopatías (2,10,11). Para las HIC lobares se identifica como factor de riesgo específico la presencia de un alelo para apolipoproteína E2 o E4, debido a su relación con la presencia de angiopatía amiloidea (12). Otros factores no tan bien establecidos, pero también mencionados son los niveles bajos de colesterol (menos de 4.1 mmol/l), factores genéticos, como es la mutación en el gen que codifica la subunidad  $\alpha$  del factor XIII de la coagulación, la angiopatía amiloidea cerebral y el uso de drogas anticoagulantes (2,13-16).

#### CAUSAS DE HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA.

Entre las causas que pueden provocar una hemorragia

intracerebral se encuentran:

Hipertensión arterial, malformaciones vasculares, angiopatía cerebral amiloidea, vasculitis, síndrome de Moyamoya, trombosis venosa central, tumores, enfermedades infecciosas, enfermedades hematológicas, consumo de drogas simpaticomiméticas, consumo de drogas anticoagulantes, uso de fibrinolíticos, endarterectomía carotídea.

#### CLASIFICACIÓN.

Las modalidades de clasificación son variadas. Una de las clasificaciones más populares y más útiles se basa en el lugar donde ocurren. Inicialmente, es importante distinguir entre las de localización supratentorial e infratentorial.

Entre las supratentoriales la localización más frecuente es (2,4,6) :

- ganglios basales (putamen, núcleo caudado, cápsula interna, globo pálido) representan un 35-50 % de los casos
- talámica: representan alrededor del 15 %
- lobar (sustancia blanca): constituyen un 10-20 % del total.

Las de localización infratentorial representan en total alrededor de un 15-30 %

- La más relevante es la cerebelosa, que causa aproximadamente el 10 %, aunque en algunas series es la segunda localización en frecuencia.
- El resto de las localizaciones troncoencefálicas son menos comunes y suman entre todas un 10-15 % del total de HIC.

#### PATOGENIA.

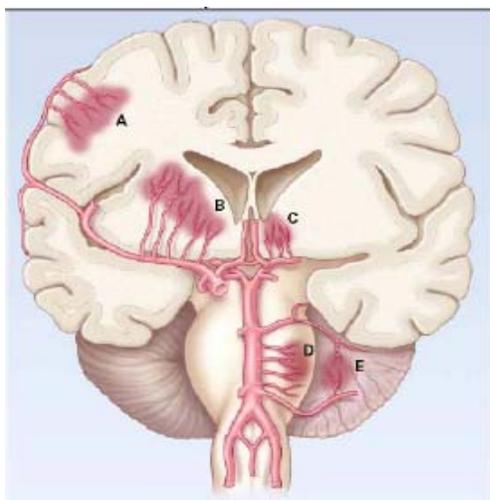
Las HIC ocurren generalmente al nivel de vasos sanguíneos perforantes, ramas de pequeño calibre (50-200 micras), los mismos vasos donde ocurren infartos lacunares en la HTA crónica. Los cambios degenerativos en las paredes vasculares reducen la compliancia de éstos y hacen más frágil el vaso, por lo que favorecen su ruptura. Carcott y Bouchard, en 1868, describieron la presencia de "microaneurismas" en las arteriolas cerebrales, protrusiones milimétricas provocadas por la degeneración vascular, las cuales serían responsables del sangrado. Actualmente se discute la existencia o no de estos microaneurismas, ya que algunos investigadores defienden la existencia y significación fisiopatológica de éstos (17,18), mientras que otros, sobre la base de serios estudios de histoquímica y microradiografía de alta resolución, plantean que los supuestos aneurismas no son más que tortuosidades complejas que pueden asumir 6 patrones básicos diferentes, se encuentran con más frecuencia en la interfase entre sustancia blanca y gris y aumentan con la edad, o también confusiones provocadas por la presencia de microhemorragias subadventicias o coágulos extraluminales (19,20).

De acuerdo con los vasos intracerebrales que sangren,

será la localización de la hemorragia (2, 4, 8)



**Figura 1:** Imágenes de tomografía axial computarizada mostrando hemorragias intracerebrales supratentoriales.



**Figura 2:** Sitios de sangrado más frecuentes en las HIC.

- A. Para las hemorragias lobares, el lugar de sangrado más frecuente son las ramas penetrantes corticales de las arterias cerebrales anteriores medias o posteriores.
- B. Para los ganglios basales son las arterias perforantes lenticuloestriadas, ramas de las arterias cerebrales medias
- C. Para las hemorragias talámicas, las arterias talamoperforantes o talamogeniculadas ascendentes, ramas de las arterias cerebrales posteriores.
- D. Para las hemorragias pontinas, las ramas paramedianas basilares perforantes.
- E. Para el cerebelo, ramas penetrantes de las arterias cerebelosas postero- inferior, anteroinferior o superior.

La hemorragia cerebral no ocurre como un evento monofásico, sino que generalmente el sangrado inicial provoca un hematoma que produce un aumento brusco de la presión intracraneana, hasta llegar a producirse un "taponamiento" que reduce la progresión en mayor o menor grado, pero con mucha frecuencia las dimensiones del coágulo aumentan en las primeras horas posteriores al sangrado inicial, como se puede fácilmente demostrar mediante el seguimiento por tomografía computarizada, debido a la ruptura mecánica de nuevos vasos al crecer el hematoma o a

resangrado de la fuente primaria, por trastornos locales de la coagulación o hipertensión (21, 22). Entre los factores que predisponen a este aumento de la HIC se invocan la combinación de hiperglicemia y TA sistólica  $\geq 200$  mmHg, enfermedad hepática asociada o historia previa de infarto cerebral (23).

La sangre que se derrama dentro del parénquima cerebral produce daño al encéfalo por medios mecánicos (compresión, aumento de la presión intracraneana, disrupción de tractos de sustancia blanca y grupos neuronales) y por la acción de mediadores químicos. Por ejemplo, la lisis de las células sanguíneas produce la liberación de hemoglobina, que se degrada en sus metabolitos, oxihemoglobina, desoxihemoglobina y metahemoglobina, es capaz de producir efectos espásticos en la vasculatura cerebral e inducir apoptosis. Además, provocan edema local por aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, con un pico a las 24 horas y un aumento estable hasta las 72 horas (24, 25).

Algunos estudios muestran que a pesar de que se produce abundante edema vasogénico y citotóxico alrededor del foco sangrante, el flujo sanguíneo cerebral, tras una caída inicial que dura 1 a 4 horas, durante las cuales puede llegar a niveles por debajo de 25 ml/ 100 g / min, se estabiliza en niveles controlables, lo cual parece indicar que el cerebro alrededor de la lesión se puede mantener bastante viable (24, 26, 27).

#### CUADRO CLÍNICO.

La clínica de una HIC varía mucho en dependencia de su causa, cuantía y localización.

En la mayoría de los casos el déficit se establece de forma brusca, y alcanza su máxima intensidad y se estabiliza en los primeros minutos (5-30 minutos), aunque en algunos casos puede ser de comienzo insidioso. En un 25 % el déficit se agrava en las siguientes horas. Se presenta generalmente durante la actividad y muy raramente durante el sueño. La cefalea y los vómitos son más frecuentes en los pacientes con HIC (40- 50 %) que en los accidentes vasculares encefálicos isquémicos, y su mayor frecuencia se aprecia en las hemorragias infratentoriales.

Las alteraciones del nivel de conciencia (somnolencia, agitación o coma) aparecen en dependencia del volumen del hematoma y su localización; es más habitual el coma de inicio en las hemorragias de fosa posterior que en las supratentoriales. En más del 50 % de los pacientes existe alteración del estado de conciencia desde el inicio del cuadro. Los signos meníngeos pueden aparecer si existe paso de la sangre al espacio subaracnoideo.

Hasta en un 90 % de los pacientes se detectan cifras de presión arterial elevada en el momento del ingreso, aunque debemos considerar que no siempre esta hipertensión es la causa del sangrado, sino que puede tratarse de una respuesta compensadora (reflejo de Cushing) que intenta evitar una mayor lesión isquémica

debido a la pérdida de autorregulación cerebral (3).

**Tabla 1:** Cuadro clínico neurológico de las HIC según su localización.

Localización	Síntomas motores	Síntomas sensitivos	Movimientos oculares	Pupilas	Otros
Putamen	Hemiparesia o hemiplejía contralateral	Hemi hipoestesia contralateral	Paresia de la mirada conjugada contralateral	Normales	Hemianopsia homónima, afasia (izquierda) o apractagnosia (derecha)
Tálamo	Hemiparesia o hemiplejía contralateral	Hemi hipoestesia contralateral	Paresia de la mirada conjugada contralateral, desviación hacia debajo de la mirada, nistagmo	Pequeñas, poco reactivas	Afasia (en ocasiones, si es izquierda)
Puente	Cuadriparesia o cuadriplejía, síndrome de locked-in.	Hipoestesia facial, toma del reflejo corneal	Paresia de la mirada horizontal, bobbing ocular	Pupilas intermedias fijas	Coma, hiper ventilación
Cerebelo	Ataxia (troncular o de miembros)	-	Nistagmo parético	Pequeñas, reactivas	Puede haber coma
Frontal	Hemiparesia contralateral	-	Paresia de la mirada conjugada contralateral	-	Afasia (izquierda), abulia
Parietal	Hemiparesia contralateral	Puede haber trastornos de sensibilidad contralaterales	-	-	-
Temporal	-	-	-	-	Hemi anopsia homónima contralateral
Occipital	-	-	-	-	Cuadranta Nopsia, hemianopsia

**TRATAMIENTO DE LAS HIC**

**TRATAMIENTO MÉDICO.**

Hasta la fecha, existen muy pocos estudios aleatorizados serios que aborden el tratamiento de esta afección, actualmente en la literatura médica mundial se registran escasos estudios aleatorizados, prospectivos y controlados sobre el tratamiento médico y quirúrgico, y existen escasos meta-análisis posteriores(28-40), por lo cual el manejo de esta enfermedad continúa siendo controversial. Actualmente se desarrolla un estudio multicéntrico internacional, nombrado STICH (Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage), que pretende estudiar 1000 pacientes y comienzan a emitirse publicaciones sobre otro estudio multicéntrico internacional titulado Novo Seven Intracerebral Hemorrhage Trial (41, 42).

Es lógico pensar, entonces, que el manejo adecuado de las hemorragias cerebrales, aún a la luz de los grandes avances de la medicina actual, se mantiene enigmático y

controversial.

Esto hace que el manejo actual de las HIC se base en recomendaciones dadas por la experiencia, evidencias a veces incompletas, estudios con un número de casos no muy alto y posturas teóricas. Actualmente no existen normas internacionales bien definidas para su manejo, sino varios conjuntos de recomendaciones emitidas por diferentes grupos de expertos. Lo que más se acercaría a normas bien establecidas sería el grupo de recomendaciones tituladas "Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage", emitidos en 1999 por un grupo especial del Stroke Council de la American Heart Association, con la característica de que incluso este grupo de expertos admite que "el número limitado de estudios al azar y controlados para el tratamiento de las HIC limita de manera severa la emisión de recomendaciones positivas, de peso, para cualquier intervención; por tanto, estas recomendaciones deben verse como las bases para el desarrollo de futuros ensayos clínicos, que necesitamos desesperadamente" (3).

Revisamos entonces las tendencias actuales que rigen el tratamiento de este padecimiento.

La tendencia actual en general es desarrollar tratamientos que actúen sobre factores predictores de mortalidad o morbilidad que sean modificables. Entre los factores que se asocian (aunque no todos están probados totalmente), se encuentran (42- 44):

- Volumen del hematoma
- Grado de toma de conciencia al momento de recibir el caso (mensurable por la escala para coma de Glasgow)
- Edema cerebral
- Hemorragia intraventricular asociada
- Hidrocéfalo asociado
- Presión intracraneana
- Extensión de la sangre al espacio subaracnoideo
- Uso de agentes anticoagulantes

De todos estos factores, teóricamente, el más evidentemente influenciado sería el volumen del hematoma, cuya disminución decrecería la presión intracraneana, disminuiría el daño mecánico que ocasiona al tejido cerebral y el daño provocado por mediadores secundarios liberados por la sangre derramada, que provocan edema cerebral y muerte celular. Esto hace que las tendencias estén divididas actualmente entre el manejo médico y el manejo quirúrgico.

Manejo inicial:

Ante todo debe comprenderse que al tratar a un paciente con una HIC nos encontramos ante una emergencia médica del más alto grado, en la que el enfermo con mucha frecuencia empeora rápidamente y muere, por lo que el manejo inicial debe basarse en lograr la estabilidad del paciente desde el punto de vista

respiratorio y cardiocirculatorio, para de este modo, primeramente, poder mantenerlo con vida, y tratar de lograr condiciones lo más óptimas posible para que la parte del cerebro que rodea al tejido dañado sea recuperable y no se establezca más daño.

Para esto debe recurrirse al conocido A-B-C (Air ways-Breathing- Circulation), vía aérea, ventilación y circulación, o sea, garantizar primeramente que exista una vía aérea expedita, sea la normal o mediante la intubación endotraqueal, con ventilación adecuada y estabilidad cardiovascular (2, 3, 4,45,46).

#### Manejo de la ventilación:

Aunque no todos los pacientes requieran intubación, la protección de la vía aérea es crítica para la evolución, por lo que aquellos pacientes que presenten toma de conciencia, disfunción troncoencefálica o reflejos protectores disminuidos, deben ser intubados y ventilados. Se recomienda guiarse más por la presencia de insuficiencia respiratoria inminente que por una guía arbitraria, como sería una puntuación específica en la escala de coma de Glasgow (ECG). Se indica la intubación cuando existe hipoxia ( $pO_2 < 60$  mm Hg ó  $PCO_2 > 50$  mm Hg) o riesgo obvio de broncoaspiración (2, 3, 4, 46).

El proceder debe realizarse previa hiperoxigenación y administración de drogas como miorrelajantes, propofol, midazolam, etc.; con el objetivo de evitar arritmias reflejas, trastornos de la tensión arterial o picos de hipertensión intracraneana (recordar que se trata de pacientes con aumento de la presión intracraneal debido a su afección) y debe colocarse sonda nasogástrica para prevenir la broncoaspiración.

#### Manejo de la tensión arterial:

Este aspecto se mantiene bastante controvertido, pues los fundamentos teóricos para actuar sobre la TA son diversos.

La gran mayoría de los pacientes con una HIC presentan HTA, pero es muy difícil precisar si ésta es la causa del sangramiento o es un mecanismo de defensa (reflejo de Cushing) para mantener el flujo sanguíneo cerebral. Teóricamente, la HTA puede agravar un sangramiento intracerebral, por simples causas físicas, por lo que parece conveniente desde este punto de vista tomar conductas con el objetivo de disminuir la TA. Por otra parte, el cerebro tiene mecanismos de protección propios, como es la autorregulación vascular, que tiene cifras límites de TA dentro de las cuales es capaz de mantener un flujo sanguíneo estable, y normalmente en la parte del cerebro que rodea a una HIC se produce una caída transitoria del flujo sanguíneo, que puede durar desde pocas horas hasta 24 horas, por lo que al disminuir la TA en pacientes (generalmente hipertensos) cuyo sistema vascular cerebral está acostumbrado a funcionar con altos umbrales de autorregulación, corremos el riesgo de aumentar el daño isquémico por caída del flujo sanguíneo.

Se recomienda entonces proceder de una forma personalizada, evaluando factores como son la historia de HTA crónica, la presencia de hipertensión intracraneana, la edad y la presunta causa de la hemorragia. Se considera que las cifras de TA sistólica por encima de 190 mmHg o de TA media mayor de 130 mmHg son perjudiciales para la evolución de estos pacientes, pues rebasan la capacidad de autorregulación y pueden empeorar el sangramiento o la hipertensión intracraneana (2,3).

En pacientes hipertensos, pues, debe realizarse un descenso gradual de la TA por debajo de estas cifras.

Si se está realizando neuromonitoreo de la presión intracraneana, debe ajustarse la TA para que la presión de perfusión cerebral se mantenga por encima de 70 mmHg.

Si la TA sistólica cae por debajo de 90 mmHg, se deben administrar expansores de volumen como primera línea de tratamiento; puede utilizarse solución salina fisiológica o coloides y monitorearse su utilización mediante medición de la presión venosa central o presión en cuña de la arteria pulmonar. Si persiste la hipotensión después de corregir el déficit de volumen, deben utilizarse drogas presoras endovenosas, por el riesgo existente de isquemia cerebral (2, 3, 46, 47). (Fenilefrina, 2–10  $\mu$ g kg min, Dopamina, 2–20  $\mu$ g kg min o Norepinefrina, 0.05–0.2  $\mu$ g kg.min).

No debe utilizarse nitroprusiato de sodio para el tratamiento hipotensor, a no ser que sea estrictamente indispensable, ya que provoca vasodilatación cerebral y teóricamente puede aumentar la hipertensión intracraneana. Se deben utilizar otros agentes, como el Labetalol o Nicardipino (2,4,46).

Una propuesta para el manejo de la HTA sería:

- ◆ Si la TA sistólica es  $> 230$  mm Hg o la diastólica  $> 140$  mm Hg, instituir tratamiento con nitroprusiato 0.5–10  $\mu$ g · kg · min.
- ◆ Si la TA sistólica está entre 180 a 230 mm Hg, la diastólica entre 105 a 140 mm Hg, o la TA media es  $\geq 130$  mm Hg se inicia tratamiento endovenoso con labetalol, 5–100 mg/h en bolos de 10–40 mg o en infusión continua (2–8 mg/min); esmolol, 500  $\mu$ g/kg dosis de carga, para mantenimiento utilizar 50–200  $\mu$ g kg min; enalapril, 0.625–1.2 mg cada 6 h si es necesario; hidralazina, 10–20 mg cada 4–6 h o cualquier otro anti hipertensivo cuya dosis y acción sean fácilmente controlables, como son el diltiazem, lisinopril, o verapamilo.
- ◆ Si las cifras de TA sistólica están  $< 180$  mm Hg y las de diastólica  $< 105$  mm Hg, no se instituye medicación antihipertensiva.

En este momento debe además tenerse en cuenta si existe alguna causa reversible de sangramiento activo que haya provocado la HIC, como sería una coagulopatía o trastorno plaquetario, administrándose, si es necesario, vitamina K, plasma, plaquetas o factores de

coagulación.

#### Diagnóstico imagenológico:

La tomografía axial computarizada de cráneo, hecha de urgencia al ingreso es el proceder diagnóstico de elección (nivel de evidencia I, recomendación grado A) 3.

La angiografía cerebral debe reservarse para pacientes en los cuales se sospeche una lesión vascular quirúrgica subyacente (pacientes jóvenes con hemorragias lobares, estructuras vasculares; pacientes jóvenes con causas de la HIC no esclarecidas, candidatos a tratamiento quirúrgico) (49, 50).

Si se dispone de ellas, puede realizarse también resonancia magnética nuclear o angioresonancia en pacientes en los que se sospeche lesión quirúrgica subyacente (51, 52).

Un aspecto radiológico relevante es establecer la sospecha de que exista una causa subyacente al sangrado. Algunos datos que pueden favorecer esta sospecha son:

- ◆ El aumento en el volumen de la hemorragia pasadas dos horas del inicio de la clínica. En este caso, tras descartar un trastorno de la coagulación, hay que sospechar que se deba a un tumor o malformación vascular.
- ◆ Hemorragias de contornos irregulares o con halo hipodenso ancho e irregular.
- ◆ Hemorragias rodeadas de un anillo hiperdenso sin administración de contraste intravenoso.
- ◆ La presencia de calcificaciones dentro del coágulo.
- ◆ La aparición de hemorragias lobulares en pacientes jóvenes no hipertensos.

#### Manejo del aumento de la presión intracraneana:

Los pacientes con HIC deben ser admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos o progresivos, e idealmente, en una Unidad para manejo de enfermedad cerebrovascular (Stroke unit) donde se pueda realizar monitoreo continuo de los parámetros respiratorios y cardiovasculares, y si es necesario, de los parámetros neurofuncionales. Actualmente algunos estudios serios preconizan la instauración de protocolos de atención a pacientes con HIC en las llamadas "Stroke unit" (53-56), unidades verticalizadas en la atención a pacientes con enfermedades cerebrovasculares agudas, lo cual permite un flujograma adecuado y más personalizado de los pacientes. Rønning y cols. refieren, en una serie de estudios controlados, que aprecian una diferencia en la tasa de mortalidad a los 30 días y al año en los pacientes admitidos en las "stroke units" (39 y 52 %) con respecto a los pacientes admitidos en unidades polivalentes normales (63 y 69 %) (54-56).

El neuromonitoreo permite valorar la evolución del paciente y actuar oportunamente sobre los cambios que empeoren su estado.

Para esto, si el paciente está en coma (ECG < 9 puntos) se puede realizar neuromonitoreo invasivo de la presión

intracraneana, mediante la inserción de catéter intraventricular u otros dispositivos (por ejemplo, dispositivos de fibra óptica intraparenquimatosos), teniendo el primero la ventaja de que permite el tratamiento de la hipertensión intracraneana al poderse evacuar líquido cefaloraquídeo (LCR). Pueden además realizarse otras modalidades de neuromonitoreo, como son la medición de saturación de hemoglobina en el golfo yugular, la espectroscopia cercana al infrarrojo, la flujometría doppler y la microdiálisis cerebral.

El objetivo del neuromonitoreo debe ser mantener la presión intracraneana (PIC) por debajo de los 20 mm Hg y la presión de perfusión cerebral por encima de 70 mm Hg (3, 57). Para esto, aunque no existen protocolos internacionales standard universalmente aceptados, se recomienda primeramente mantener medidas generales como son el reposo en decúbito supino, con elevación de la cabeza entre 10 a 30 grados con el cuello en posición neutra, para facilitar el retorno venoso yugular. El paciente también debe estar tranquilo, sin agitación, para lo cual pueden utilizarse sedantes (Morfina, propofol, benzodiazepinas).

Debe además tenerse cuidado al realizar procedimientos de enfermería, para no estimular reflejos que puedan aumentar la PIC, entre ellos uno de los más importantes a cuidar es la aspiración endotraqueal. Durante la aspiración de la vía aérea, se produce estimulación traqueobronquial, se desencadenan reflejos que provocan elevación transitoria de la PIC.

Para evitar la elevación de la PIC, la aspiración de la vía aérea debe realizarse tomando las siguientes medidas:

- ◆ Lidocaina: 1-1.5 mg/Kg EV, 4-5 minutos antes de la aspiración, o 100 mg endotraqueal en el momento de la aspiración
- ◆ FiO<sub>2</sub> = 1, durante 5 minutos previos a la aspiración
- ◆ Aspiraciones breves, repetidas si fuera necesario
- ◆ Si la PIC previa se encuentra elevada a pesar del tratamiento específico, se puede usar tiopental 2-3 mg/Kg EV lento.

También puede realizarse drenaje de líquido cefalorraquídeo si el paciente tiene colocada una sonda intraventricular como método de medición de la PIC.

Si a pesar de estas medidas se mantiene la elevación de la PIC, debe procederse a una "escalada" progresiva en el tratamiento, comenzando por la administración de osmotherapia, la cual constituye la primera línea de defensa, pero no debe ser utilizada profilácticamente.

Puede utilizarse el manitol al 20 % (0.25-0.5 g/kg cada 4 h), cuyas indicaciones específicas serían la presencia de ondas de presión intracraneal tipo B, aumento progresivo de la PIC o deterioro clínico progresivo asociado a aumento de la PIC. Debido a su conocido "fenómeno de rebote" y a las alteraciones del gradiente osmótico que ocasiona, el manitol debe utilizarse por menos de 5 días, su retirada se hace decreciendo la dosis poco a poco, y se monitorea la osmolaridad del

plasma, que debe pasar de 310- 320 mOsm/L (2,3,4). Puede asociarse furosemida al tratamiento, la cual potencia su acción y ayuda a regular la osmolaridad.

La segunda línea a utilizar sería la hiperventilación. Su uso es controvertido, debido a que generalmente existe una disminución transitoria del flujo sanguíneo cerebral en las primeras horas de instaurado el hematoma. Se debe reducir la pCO<sub>2</sub> a 30- 35 mm Hg, lo que se puede lograr aumentando la frecuencia ventilatoria con un volumen tidal constante (12-14 mL/kg), lo cual logra en la mayoría de los casos disminuir la PIC en un 25- 30 % (2,3,4,46,58).

De ser necesario, se utilizarán agentes relajantes neuromusculares, preferentemente drogas no despolarizantes, como vecuronium o pancuronium.

Como opción final, puede utilizarse la administración de barbitúricos (por ejemplo, Thiopental 5 mg / kg EV. lento inicial, continuar con infusión EV. 1 – 3 mg/ kg/ min), pudiéndose monitorizar su acción mediante electroencefalograma, hasta llegar a patrón de "burst-suppression" o de silencio eléctrico. Los barbitúricos de acción corta actúan disminuyendo el flujo y metabolismo cerebral y como barredores de radicales libres, aunque su acción hemodinámica sistémica convierte en riesgoso su uso (3, 4, 46, 58).

#### Manejo de los líquidos:

Se debe mantener una euvolemia, se monitorea mediante la medición de la presión venosa central y balance hidromineral, con un adecuado balance de los electrolitos (3, 57).

#### Prevención y control de las convulsiones:

Las convulsiones, aunque no muy comunes, suelen ser más frecuentes en las HIC que en los accidentes vasculares encefálicos isquémicos (59- 61). Aproximadamente un 18 % de los pacientes con HIC pueden presentar convulsiones, y éstas son mucho más frecuentes en las HIC lobares (se presentan en un 35 % de los pacientes) que en las HIC profundas (5 % de los pacientes). Aunque no existe un consenso total al respecto, se recomienda la utilización de anticonvulsivantes profilácticos al menos por un mes.

#### Temperatura corporal:

Se recomienda mantener una temperatura corporal normal, por lo que si ocurre fiebre, debe combatirse ésta mediante medicamentos u otros medios, buscándose siempre la causa, para evitar su persistencia.

#### Otras terapias medicamentosas:

**Esteroides:** No se recomienda su utilización, ya que estudios serios no han demostrado beneficios (35, 36).

**Fármacos neuroprotectores:** No se han encontrado evidencias científicas de que el uso de fármacos neuroprotectores o calcioantagonistas produzca un efecto positivo sobre los pacientes con HIC (3, 4, 46). Existen 2 estudios realizados con el fármaco citicolina (62- 64), que reportan ligeros beneficios, pero no constituyen estudios de contundencia científica suficiente para emitir

recomendaciones al respecto (4, 58).

**Uso de hemostáticos:** Se reportan estudios sobre el uso precoz de hemostáticos, como es el caso del Factor VIIa recombinante (Novo- Seven), del cual actualmente se están comenzando a publicar reportes, aunque aún no poseemos datos concluyentes (41, 42).

**Otras terapéuticas:** Se han realizado estudios sobre la utilización de hemodilución (33) y glicerol (34), que no arrojaron resultados satisfactorios, por lo que no se recomienda su utilización.

**Terapias experimentales:** Se han reportado estudios con fármacos anti-trombina, basados en los trabajos experimentales en los cuales se encontró que la presencia de trombina contribuye a la muerte celular y la formación de edema cerebral (65- 69).

Uno de los fármacos que se han estudiado es el Argatrobán, un inhibidor selectivo de la fibrina, que no actúa sobre el sistema fibrinolítico, con resultados moderadamente satisfactorios en estudios con modelos de HIC en ratas (69).

#### Otras medidas de apoyo:

Se deben tomar medidas generales para evitar la aparición de complicaciones cardiovasculares, digestivas o respiratorias, como son el uso de calcetines neumáticos y fisioterapia en cama, para disminuir el riesgo de tromboembolismo pulmonar, los cambios frecuentes de posición en la cama y uso de colchones antiescaras, uso de sonda nasogástrica y vesical si así lo requiere el paciente debido a su estado neurológico, entre otras (2- 4).

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

El objetivo de la cirugía sería evacuar la mayor cantidad de sangre lo antes posible y con el menor daño cerebral, minimizando así el daño que causa el derrame de sangre en el encéfalo, por causas mecánicas y bioquímicas, así como, si se puede, tratar la causa subyacente y prevenir las posibles complicaciones como la hidrocefalia y el efecto masa producido por el coágulo de sangre. Teóricamente este tratamiento sería el ideal para lidiar con una HIC, y así se ha intentado hacer desde años atrás, pero la realidad objetiva es que en pleno siglo XXI aún queda mucho por demostrar a la vertiente quirúrgica de tratamiento en las HIC, aunque la introducción de nuevas técnicas imagenológicas y quirúrgicas ha mejorado los resultados, anteriormente catastróficos, del tratamiento de la HIC.

#### Estudios aleatorizados:

Hasta la fecha se han reportado 9 estudios prospectivos aleatorizados y controlados que comparan el tratamiento médico y el quirúrgico de las HIC, de los cuales tenemos conocimiento, y aunque existen diferencias metodológicas entre ellos, en general no han podido demostrar de forma concluyente la superioridad de una de estas dos grandes vertientes de tratamiento.

El primer estudio con estas características data de 1961, cuando McKissock y cols. publicaron su estudio que

constituye un clásico, incluyendo 180 pacientes, distribuidos aleatorizadamente en 2 grupos: uno con tratamiento quirúrgico (craneotomía y evacuación del hematoma) más el mejor tratamiento médico disponible y otro con aplicación del mejor tratamiento médico disponible solamente (2, 3, 31, 46). Este estudio fue realizado en la época previa a la tomografía axial computarizada, y el diagnóstico se realizó por medio de la clínica de los pacientes, la punción lumbar y la angiografía cerebral. Aunque en comparación con aquella época actualmente se han mejorado sustancialmente las técnicas quirúrgicas y el tratamiento médico, en aquel momento no se encontró una mejoría en la evolución del grupo sometido a tratamiento quirúrgico, por el contrario, la cirugía se asoció con un ligero incremento de la mortalidad y morbilidad.

En 1989 Juvela y cols. publicaron otro estudio con similares características, esta vez con 52 pacientes, en dos grupos aleatorizados asignándose para uno de ellos el mejor tratamiento médico disponible y para el otro craneotomía con evacuación del hematoma (32). Este estudio difería del anterior en que el diagnóstico se realizó por tomografía axial computarizada y todos los pacientes admitidos tenían defecto neurológico severo o toma importante de la conciencia, volvieron a prevalecer los mejores resultados en el grupo bajo tratamiento médico (46 % de mortalidad y 50 % de pacientes dependientes en el grupo quirúrgico contra 38 % de mortalidad y 42 % de pacientes dependientes en el grupo de tratamiento médico).

Auer y cols. en el propio año 1989 publicaron un estudio en el que realizaron tratamiento quirúrgico a un grupo de pacientes y tratamiento médico al otro (50 y 50), pero la técnica quirúrgica difiere sustancialmente de las anteriores, ya que se utiliza el abordaje endoscópico guiado por estereotaxia dentro de las 48 horas posteriores al sangrado (70). En este estudio, a los 6 meses la mortalidad en el grupo tratado quirúrgicamente era de un 42 %, contra un 70 % de mortalidad en el grupo tratado médicamente, lo cual resultó significativo desde el punto de vista estadístico.

Un año después Batjer y cols. realizaron un estudio en pacientes con hemorragias putaminales, comparando 3 grupos: uno asignado al mejor tratamiento médico, otro a neuromonitoreo y un tercero a tratamiento quirúrgico (craneotomía y evacuación) (71). Este estudio sólo incluyó a 19 pacientes y fue terminado precozmente porque, según los autores, "los resultados del tratamiento en cualquiera de los grupos son inaceptablemente pobres".

Tampoco encontraron diferencias significativas en los resultados entre los 3 grupos. En 1992 Chen y cols. compararon 2 grupos de un total de 127 pacientes, realizando tratamiento quirúrgico con abordaje por craneotomía en uno y tratamiento médico en otro, no se encontraron diferencias significativas en los resultados, aunque con un ligero incremento de la mortalidad en el grupo de los operados (72).

Zuccarello y cols. por su parte, en 1999 reportaron un estudio de 20 pacientes, aleatorizados en 2 grupos, en uno de los cuales se realizó tratamiento médico y en el otro evacuación quirúrgica por craneotomía o aspiración estereotáctica con un tiempo para la cirugía de unas 8 horas después del sangrado, reportaron un 56 % de los pacientes del grupo bajo tratamiento quirúrgico con una escala de Glasgow con resultados > 3 a los 3 meses, comparado con un 36 % de los pacientes del grupo bajo tratamiento médico con igual condición (73). No obstante, la muestra seleccionada fue demasiado pequeña para emitir conclusiones de peso.

Morgenstern y cols. reportaron en 1998 los resultados de un estudio de 34 pacientes (igualmente, un estudio con una muestra muy pequeña), donde no encontraron diferencias significativas entre los pacientes tratados médicamente y los pacientes sometidos a craneotomía y evacuación de la HIC(74). Más tarde, en 2001, Morgenstern vuelve a reportar un estudio prospectivo (no controlado ni aleatorizado) de 11 pacientes con evacuación ultratemprana de la HIC (a las 4 horas de sangrado) mediante craneotomía, que fue suspendido porque la mortalidad a los 6 meses, al compararla con los resultados de su estudio previo con evacuación a las 12 horas, fue mucho mayor (36 % v/s 18 %) (75).

También en el 2001, Tan y colaboradores publicaron los resultados de un trabajo en el que compararon 2 grupos de pacientes con hematomas de los ganglios basales, uno con tratamiento quirúrgico y otro con tratamiento médico, pero sin tener en cuenta el momento de la intervención quirúrgica (algunos pacientes fueron intervenidos hasta 48 horas después del sangrado), lo que resta valor a sus hallazgos. Sus resultados no arrojan diferencias significativas entre ambos grupos (76).

Mucho más recientemente, en el 2003, Teernstra y colaboradores reportaron los resultados de un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado, comparando dos grupos de 36 y 35 pacientes respectivamente, en el primero realizando colocación de catéter en el hematoma intracerebral e instilando urokinasa, con drenaje cada 6 horas, y en el segundo grupo realizando tratamiento médico. No encontraron diferencias significativas en la mortalidad y morbilidad a los 6 meses entre ambos grupos(77).

El pasado año 2003 se ha completado el reclutamiento de pacientes en el mayor estudio multicéntrico aleatorizado y controlado realizado hasta la fecha; se trata del STICH (Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage) (41,78). Los datos que de aquí se derivan aún están pendientes de publicación, hasta donde conocemos.

#### Otros estudios no aleatorizados:

Aunque no arrojan conclusiones de igual fortaleza y poseen algunas limitaciones metodológicas, estos estudios también ofrecen información importante.

Muchos de ellos han tratado de estudiar los resultados de los abordajes quirúrgicos convencionales mediante

craneotomía y evacuación, reportan resultados disímiles (79-86), sin lograr una respuesta homogénea sobre el método de tratamiento más adecuado. De estos estudios el más importante es el realizado por Kanaya y Kuroda (80), que estudiaron retrospectivamente 7010 pacientes con hemorragias putaminales; encontraron beneficio en la intervención quirúrgica para el grupo de pacientes portadores de hematomas con un volumen mayor de 30 ml, o en aquellos que se extendían a los brazos anterior y posterior de la cápsula interna, tálamo y subtálamo, no ocurrió así en los pacientes con hematomas menores de 10 ml, con buen nivel de conciencia, en quienes se reportaron mejores resultados con tratamiento médico.

Muchos investigadores arguyen que el daño provocado a la masa encefálica sana por el abordaje quirúrgico a cielo abierto provoca que no se obtengan buenos resultados con él, por lo que se han sugerido múltiples variantes de abordajes y técnicas quirúrgicas, así como de equipos, instrumentos y medicamentos, para tratar de encontrar una vía de solución a este problema.

En 1978, Backlund y cols. reportaron el uso de una cánula especialmente diseñada, para realizar evacuación estereotáctica subtotal de las HIC (87). A partir de aquí, existen múltiples trabajos que abogan por el uso de diversos medios para extraer el hematoma, los más frecuentes son la aspiración estereotáctica y la aspiración más uso de trombolíticos como la urokinasa y el factor activador de plasminógeno tisular. Existen equipos que funcionan con el principio del tornillo de Arquímedes, neuroendoscopía, aspiradores de diversos tipos, coagulación con láser, uso de disectores por corriente de agua, uso de la neuronavegación y la estereotacia "frameless" o sin marco, entre otros(88-108).

También se han planteado gradaciones para aplicar a los hematomas y sobre esa base poder predecir su evolución y precisar la necesidad o no de cirugía, entre ellas una de las más utilizadas es el ICH Score (109), que se basa en asignar puntuaciones a las siguientes variables:

Escala de Glasgow (ECG de 3 - 4 =2 puntos; 5 - 12 =1 punto, 13 - 15 =0 puntos)

Edad  $\geq 80$  años: sí (=1 punto), no (=0 puntos)

HIC de origen infratentorial: sí (=1 punto), no (=0 puntos)

Volumen  $\geq 30$  cm<sup>3</sup> (=1 punto),  $< 30$  cm<sup>3</sup> (=0 puntos)

Hemorragia intraventricular: sí (=1 punto), no (=0 puntos)

La diversidad de opiniones y la falta de evidencias fuertes hacen que en la actualidad existan grandes discordancias en el manejo médico o quirúrgico de las HIC. Las recomendaciones del Stroke Council (3) son las siguientes:

No candidatos a tratamiento quirúrgico:

- ◆ Pacientes con HIC con un volumen  $< 10$  cc, con buen estado neurológico.
- ◆ Pacientes con escala para coma de Glasgow  $\leq 4$  puntos (excepto en algunos casos de hemorragias cerebelosas con compresión de tallo cerebral)

Candidatos a tratamiento quirúrgico:

- ◆ Pacientes con hemorragias cerebelosas  $> 3$  cm, con deterioro neurológico o compresión de tallo cerebral, así como si presentan hidrocefalia.
- ◆ Pacientes con HIC secundaria a malformación arteriovenosa, aneurisma o cavernoma.
- ◆ Pacientes jóvenes con HIC medianas o grandes ( $> 50$  cc) que presentan deterioro neurológico rápido.

También plantean que los abordajes por cirugía de mínima invasión y estereotácticos parecen ofrecer mejores resultados que los abordajes más amplios.

El momento de realización de la intervención quirúrgica aún no ha sido dilucidado, ya que aunque teóricamente la evacuación temprana del coágulo debe ser beneficiosa, algunos estudios reportan aumento del resangramiento tras la cirugía temprana ( $< 4$  horas) (73, 75).

El actual estado del tratamiento de las HIC demuestra la necesidad imperiosa de estudios serios que avalen una conducta bien justificada desde el punto de vista científico. Por el momento, parece prometedora la posibilidad de combinación de cirugía mínimamente invasiva temprana con tratamiento anticoagulante local, sobre lo cual se están llevando a cabo estudios experimentales, en particular con el uso de factor VII recombinante (41, 42, 110).

Otras posibilidades a sopesar son las intervenciones que permitan la neuroregeneración, como es el implante de células madre, tema que actualmente se encuentra en pleno desarrollo, y sobre el cual también se llevan a cabo estudios (111).

A la luz de estas investigaciones, esperamos que el futuro de esta afección sea menos ominoso que su pasado y presente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage is more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78:188–191
2. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1450-60
3. Broderick JP, Harold P, Adams HP Jr, Barsan W, Feinberg 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
4. Moltó-Jordá JM, Lloret-García J. Hemorragia intracerebral: aspectos más importantes de la enfermedad. *Rev Neurol* 2002; 35 (11): 1056-1066
5. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB. Racial differences in the incidence of intracerebral hemorrhage: effects of blood pressure and education. *Neurology* 1999; 52:1617-21
6. Broderick J. Intracerebral hemorrhage. In: Gorelick PB, Alter M, eds. *Handbook of Neuroepidemiology*. New York: Marcel Dekker; 1994.p.141–167
7. Kaufman HH, Schochet SS. Pathology, pathophysiology and modeling. In: Kaufman HH, ed. *Intracerebral hematomas*. New York:Raven Press;1992.p. 13-19
8. Graham DI, Lantos PL, eds. *Greenfield´s Neuropathology*. Vol II 6th. ed. London: Arnold Eds;1997.p. 372
9. Moltó JM, Moreno A, Martínez-García F, Morales A, Fernández-Barreiro A. La patología hemorrágica en pacientes mayores de 70 años. Un estudio comparativo con sujetos jóvenes. *Rev Neurol* 1996; 24: 158-62.
10. Gorelick PB. Alcohol and stroke. *Stroke* 1987; 18:268-71
11. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke* 1989; 20:741-6
12. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP. Genetic and environmental risk factors for Intracerebral hemorrhage. Preliminary results of a population-based study. *Stroke* 2002; 33:1190
13. Saloheimo P, Juvela S, Hillbom M. Use of aspirin, epistaxis, and untreated hypertension as risk factors for primary intracerebral hemorrhage in middle-aged and elderly people. *Stroke* 2001; 32: 399
14. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320:904-10
15. Catto AJ, Kohler HP, Bannan S, Stickland M, Carter A, Grant PJ. Factor XIII Val 34 Leu: a novel association with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29:813-6
16. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk of primary intracerebral haemorrhage associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: casecontrol study. *BMJ* 1999; 318:759–764
17. Wakai S, Nagai M. Histological verification of microaneurysm as cause of cerebral haemorrhage in surgical specimens. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1989; 52: 595-9
18. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971; 30:536-50.
19. Challa VR, Moody DM, Bell MA. The Charcott-Bouchard aneurysm controversy. Impact of a new histologic technique. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 264- 71
20. Spangler KM, Challa VR, Moody DM, Bell MA. Arteriolar tortuosity of the white matter in ageing and hypertension. A microradiographic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 22-6
21. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28:1-5
22. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke* 1996;27:1783-7
23. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370-75
24. 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
25. Gebel JM, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002;33:2631
26. Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, Brunberg JA, Hoff JT. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood-brain barrier permeability in rats. *J Neurosurg* 1994; 81: 93–102

27. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE. Early metabolic alterations in edematous perihematomal brain regions following experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1998; 88: 1058–1065
28. Caplan L. General symptoms and signs. In: Kase CS, Caplan LR, eds. *Intracerebral Hemorrhage*. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann; 1994.p.31–43 120
29. 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
30. Auer L, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert 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
31. McKissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral hemorrhage: a controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* 1961; 2: 222–226.
32. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kourne 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
33. Italian Acute Stroke Study Group. Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial. *Lancet* 1988;1:318–321
34. 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 doubleblind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke* 1992; 23:967–971
35. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, Hensley MJ, Strom BL. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987;316:1229–1233
36. Tellez H, Bauer R. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease, 1: a controlled study in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1973; 4:541–546
37. Fernandez HM, Gregson B, Siddique S, Mendelow AD. Surgery in intracerebral hemorrhage: the uncertainty continues. *Stroke* 2000; 31:2511
38. Hankey GJ, Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. *Stroke* 1997; 28:2126–2132
39. Prasad K, Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, issue 4, 2000. Oxford, UK: Update Software
40. Prasad K, Bowman G, Srivastava A, Menon G. Surgery in primary supratentorial intracerebral hematoma: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Neurol Scand* 1997; 95:103–110
41. Major Ongoing Stroke Trials. *Stroke* 2002; 33: 2525
42. Mayer SA. Ultra-Early Hemostatic Therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 224 121
43. Cheung RT, Zou LY. Use of original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34:1717–1722
44. Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 2636–2641
45. Tan SH, Ng PY, Yeo TT. Hypertensive basal ganglia hemorrhage: a prospective study comparing surgical and nonsurgical management. *Surg Neurol* 2001; 56:287–293
46. Pouratian N, Kassell NF, Dumont AS. Update on management of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* [en línea].2003. [fecha de acceso:14 de diciembre 2003];15(4). URL disponible en: <http://www.neurosurgery.org/focus/oct03/15-4-2.pdf>
47. Diringner MN. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. *Crit Care Med* 1993; 21: 1591–1603.
48. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khouri J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1–5
49. Halpin SF, Britton JA, Byrne JV, Clifton A, Hart G, Moore A. Prospective evaluation of cerebral angiography and computed tomography in cerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1180–1186
50. 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
51. Dul K, Drayer B. CT and MR imaging of intracerebral hemorrhage. In: Kase CS, Caplan LR, eds. *Intracerebral Hemorrhage*. Vol 5. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 158-63
52. Fiebich JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage. A multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* [en línea]. 2004[fecha de acceso: 28 de enero 2004]. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>

[query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=14739410&dopt=Abstract](http://query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14739410&dopt=Abstract)

53. Langhorne P, Dennis M, eds. Stroke units: an evidence based approach. London: BMJ Publishing Group; 1998.
54. Rønning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, I: 12 and 18- month survival: a randomized controlled trial. *Stroke* 1998; 29: 58-62
55. Rønning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, II: Neurological deficits and activities of daily living. *Stroke* 1998; 29: 586-562
56. Rønning OM, Guldvog B, Stavem K. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 631-634
57. Diringner MN. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. *Crit Care Med* 1993; 21: 1591-1603
58. Láinez JM, Pareja A. Tratamiento médico de la hemorragia intracerebral. *Rev Neurol* 2000; 31 (2): 174-179
59. Cervoni L, Artico M, Salvati M. Epileptic seizures in intracerebral hemorrhage: a clinical and prognostic study of 55 cases. *Neurosurg Rev* 1994; 17: 185-188
60. Sung CY, Chu NS: Epileptic seizures in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:1273-1276
61. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617-1622
62. Pérez-Sempere A, Ferrero M, Tahoces ML, Duarte J, Tabernero C, Yepes MS. Trombolíticos y neuroprotectores en el tratamiento del paciente con un accidente vascular cerebral agudo. *Rev Neurol* 2001; 32: 259-66
63. Abad-Santos F, Gallego-Sandín S, Novalbos J, Gálvez-Múgica MA. Estado actual de la citicolina en la isquemia cerebral. *Rev Neurol* 2000; 30: 663-70
64. Clark W, Gunion Rinker L, Lessov N, Hazel. Cyticoline treatment for experimental intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke* 1998; 29: 2136-40
65. Xi G, Wagner KR, Keep RF, Hua Y, de Courten-Myers GM, Broderick JP, Brott TG, Hoff JT. Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 2580-2586
66. Smirnova IV, Zhang SX, Citron BA, Arnold PM, Festoff BW. Thrombin is an extracellular signal that activates intracellular death protease pathways inducing apoptosis in model motor neurons. *J Neurobiol* 1998; 36: 64-80
67. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *J Neurosurg* 1998;89:991-996
68. 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
69. Kitaoka T, Hua Y, Xi G, Hoff JT, Keep RF. Delayed Argatroban treatment reduces edema in a rat model of Intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 3012
70. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989; 70: 530-535
71. Batjer HH, Reisch JS, Allen BC. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. *Arch Neurol* 1990; 47: 1103-1106
72. Chen X, Yang H, Czherig Z. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment of hypertensive intracranial haemorrhage. *Acta Acad Med Shanghai* 1992; 19: 237-240
73. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, Van Loverin H, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke* 1999; 30: 1833-1839
74. Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Grotta JC. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology* 1998; 51:1359-1363
75. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowsky RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 56: 1294-1299
76. Tan SH, Ng PY, Yeo TT. Hypertensive basal ganglia hemorrhage: a prospective study comparing surgical and nonsurgical management. *Surg Neurol* 2001; 56: 287-293
77. Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke* 2003; 34: 968-974
78. Mendelow AD: Surgical trial in intracerebral haemorrhage (S.T.I.C.H.). *Acta Neurochir* 2000; 76: 521-522
79. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Tew J, Duldner J, Huster G. Management of intracerebral hemorrhage in a large metropolitan population. *Neurosurgery* 1994; 34: 882-887
80. Kanaya H, Kuroda K. Development in neurosurgical approaches to hypertensive intracerebral hemorrhage. In: Kaufman H, ed. *Intracerebral Hematomas*. New York: Raven Press Publishers; 1992.p.197-210

81. Kaneko M, Koba T, Yokoyama T. Early surgical treatment for hypertensive intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1977; 46: 579–583
82. Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda 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
83. Volpin L, Cervellini P, Colombo F, Zanusso M, Benedetti A. Spontaneous intracerebral hematomas: a new proposal about the usefulness and limits of surgical treatment. *Neurosurgery* 1984; 15: 663–666
84. Zumkeller M, Höllerhage HG, Pröschl M, Dietz H. The results of surgery for intracerebral hematomas. *Neurosurg Rev* 1992; 15: 33–36
85. Kaneko M, Tanaka K, Shimada T, Sato K, Uemura K. Long-term evaluation of ultraearly operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg* 1983; 58: 838–842
86. Inagawa T, Ohbayashi N, Takechi A, Shibukawa M, Yahara K. Primary Intracerebral hemorrhage in Izumo City, Japan: Incidence Rates and Outcome in relation to the site of hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 53 (6): 1283- 92
87. Backlund EO, von Holst H. Controlled subtotal evacuation of intracerebral haematomas by stereotactic technique. *Surg Neurol* 1978; 9: 99–101
88. Nguyen JP, Decq P, Brugieres P, Yepes C, Melon E, Gaston A, Keravel Y. A technique for stereotactic aspiration of deep intracerebral hematomas under computed tomographic control using a new device. *Neurosurgery* 1992; 31: 330–335
89. Niizuma H, Suzuki J. Stereotactic aspiration of putaminal hemorrhage using a double track aspiration technique. *Neurosurgery* 1988; 22: 432–436
90. Iseki H, Amano K, Kawamura H, Tanikawa T, Kawabatake H, Notani M, et al. A new apparatus for CT-guided stereotactic surgery. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 50–60
91. Niizuma H, Suzuki J. Computed tomography-guided stereotactic aspiration of posterior fossa hematomas: a supine lateral retromastoid approach. *Neurosurgery* 1987; 21: 422–427
92. Tanikawa T, Amano K, Kawamura H, Kawabatake H, Notani M, Iseki H, et al. CTguided stereotactic surgery for evacuation of hypertensive intracerebral hematoma. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 431–439
93. Liu ZH, Kang GQ, Chen XH, Tian ZM, Cai HZ, Zhang Y, Li SY. Evacuation of hypertensive intracerebral hematoma by a stereotactic technique. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54–55: 451–452
94. Kandel EI, Peresedov VV. Stereotaxic evacuation of spontaneous intracerebral hematomas. *J Neurosurg* 1985; 62: 206–213
95. Tanizaki Y, Sugita K, Toriyama T, Hokama M. New CT-guided stereotactic apparatus and clinical experience with intracerebral hematomas. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 11–17
96. Hondo H, Uno M, Sasaki K, Ebisudani D, Shichijo F, Toth Z, Matsumoto K. Computed tomography controlled aspiration surgery for hypertensive intracerebral hemorrhage: experience of more than 400 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54: 432–437
97. Ito H, Muka H, Kitamura A. Stereotactic aqua stream and aspirator for removal of intracerebral hematoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54–55: 457–460
98. Niizuma H, Otsuki T, Johkura H, Nakazato N, Suzuki J. CT-guided stereotactic aspiration of intracerebral hematoma-result of a hematoma-lysis method using urokinase. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 427–430
99. Matsumoto K, Hondo H. CT-guided stereotaxic evacuation of hypertensive intracerebral hematomas. *J Neurosurg* 1984; 61: 440–448
100. Etou A, Mohadjer M, Braus D, Munding F. Stereotactic evacuation and fibrinolysis of cerebellar hematomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54–55: 445–450
101. Niizuma H, Yonemitsu T, Jokura H, Nakasato N, Suzuki J, Yoshimoto T. Stereotactic aspiration of thalamic hematoma: overall results of 75 aspirated and 70 nonaspirated cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54–55: 438–444
102. Schaller C, Rohde V, Meyer B, Hassler W. Stereotactic puncture and lysis of spontaneous intracerebral hemorrhage using recombinant tissue-plasminogen activator. *Neurosurgery* 1995; 36: 328–335
103. Lippitz B, Mayfrank L, Spetzger U, Warnke JP, Bertalanffy H, Gilsbach JM. Lysis of basal ganglia haematoma with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) after stereotactic aspiration: initial results. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 127: 157–160
104. Findlay JM, Grace MG, Weir BK. Treatment of intraventricular hemorrhage with tissue plasminogen activator. *Neurosurg* 1993; 32: 941–947
105. Rohde V, Rohde I, Reinges MH, Avelar J. Frameless stereotactically guided catéter placement and fibrinolytic therapy for spontaneous intracerebral hematomas: technical aspects and initial clinical results. *Minim Invas*

Neurosurg 2000; 43: 9–17

106. Niizuma H, Shimizu Y, Yonemitsu T, Nakasato N, Suzuki J. Results of stereotactic aspiration in 175 cases of putaminal hemorrhage. *Neurosurgery* 1989; 24(6): 814-9
107. Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel FT. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol* 2003 ; 60(1):15-21
108. Montes JM, Wong JH, Fayad PB, Awad IA. Stereotactic computed tomographic– guided aspiration and thrombolysis of intracerebral hematoma. *Stroke* 2000; 31: 834-840
109. Hemphill JC III, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH Score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32:891
110. Hedner U, Ingerslev J. Clinical use of recombinant FVIIa (rFVIIa). *Trasnfus Sci* 1998; 19: 163–176
111. Jeong SW, Chu K, Jung KH, Kim SU, Kim M, Roh JK. Human neural stem cell transplantation promotes functional recovery in rats with experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 2258-64